

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019574

International filing date: 27 December 2004 (27.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-292580  
Filing date: 05 October 2004 (05.10.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 03 March 2005 (03.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

28.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2004年10月5日  
Date of Application:

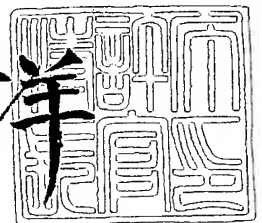
出願番号 特願2004-292580  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP2004-292580]

出願人 中外製薬株式会社  
Applicant(s):

2005年2月18日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川 洋



出証番号 出証特2005-3012247

【書類名】 特許願  
【整理番号】 042102  
【提出日】 平成16年10月 5日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07C  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内  
    【氏名】 小谷野 博司  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内  
    【氏名】 須田 篤志  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内  
    【氏名】 麻生 康輔  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内  
    【氏名】 羽田 樹人  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内  
    【氏名】 浅井 幸  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内  
    【氏名】 長谷川 雅巳  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市梶原 2 0 0 中外製薬株式会社内  
    【氏名】 佐藤 靖子  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000003311  
    【氏名又は名称】 中外製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100089705  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 社本 一夫  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100076691  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 増井 忠次  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100075270  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 小林 泰  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100080137  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 千葉 昭男  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100096013  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 富田 博行

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100122644

【弁理士】

【氏名又は名称】 寺地 拓己

【電話番号】 03-3270-6641

【ファクシミリ番号】 03-3246-0233

【連絡先】 担当

## 【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2003-434565

【出願日】 平成15年12月26日

## 【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2004- 63266

【出願日】 平成16年 3月 5日

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 16,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0413553

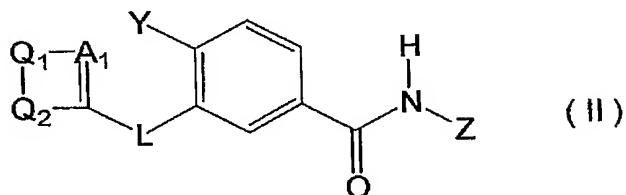


## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

式 (II) :

【化 1】



[式中、 $A_1$  は  $C-X_1$  または  $N$  であり；

$Q_1$  は、 $-A_2=A_3-$ 、または  $-O-$ 、 $-S-$  および  $-N(R_{10})-$  から選択されるヘテロ原子であり； $Q_2$  は、 $-A_4=A_5-$ 、または  $-O-$ 、 $-S-$  および  $-N(R_{10})-$  から選択されるヘテロ原子であり；ただし、 $Q_1$  および  $Q_2$  が同時にヘテロ原子となることはなく；

$A_2$  は  $C-X_2$  または  $N$  であり、 $A_3$  は  $C-X_3$  または  $N$  であり、 $A_4$  は  $C-X_4$  または  $N$  であり、 $A_5$  は  $C-X_5$  または  $N$  であり；

$R_{10}$  は、水素原子、 $C_1-6$  アルキル、ハロ  $C_1-6$  アルキル、 $C_1-6$  アルキルカルボニルまたはアリールであり；ここで当該アリールは、ハロゲン原子、 $C_1-6$  アルキルおよび  $C_1-6$  アルコキシから選択される 1 またはそれ以上の置換基で置換されているもよく；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$  および  $X_5$  は、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシアミノカルボニル、ヒドロキシアミジノ、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、 $C_1-6$  アルキルアミノ、ジ  $C_1-6$  アルキルアミノ、 $C_1-6$  アルキルアミジノ、ジ  $C_1-6$  アルキルアミジノ、 $C_1-6$  アルキルグアニジノ、ジ  $C_1-6$  アルキルグアニジノ、 $C_1-6$  アルキルチオ、 $C_1-6$  アルキルスルホ、 $C_1-6$  アルキルスルホニル、 $C_1-6$  アルキルホスホノ、ジ  $C_1-6$  アルキルホスホノ、 $C_1-6$  アルキル、 $C_1-6$  アルコキシ、 $C_3-9$  シクロアルキル、 $C_3-9$  シクロアルコキシ、 $C_2-7$  アルケニル、 $C_2-7$  アルキニル、 $C_1-6$  アルキルカルボニル、 $C_1-6$  アルコキシカルボニル（以上 19 個の基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリールおよびシアノから選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されているもよい）、アリール、アリールオキシ、アリールカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールカルボニルおよびアリール  $C_1-6$  アルキルオキシ（以上 7 個の基は、ハロゲン原子、 $C_1-6$  アルキルおよび  $C_1-6$  アルコキシから選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されているもよい）から成る群から選択され；または

$X_1$  および  $X_2$ 、 $X_2$  および  $X_3$ 、 $X_3$  および  $X_4$ 、ならびに  $X_4$  および  $X_5$  は、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、飽和または不飽和 5～7 員炭素環、もしくは酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 またはそれ以上のヘテロ原子を含む飽和または不飽和 5～7 員ヘテロ環を形成し；

$Y$  は、 $C_1-6$  アルキル、 $C_3-9$  シクロアルキル、 $C_2-7$  アルケニル、 $C_2-7$  アルキニル、 $C_1-6$  アルキルカルボニル、 $C_1-6$  アルコキシカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、 $C_1-6$  アルコキシ、 $C_2-7$  アルケニルオキシ、 $C_2-7$  アルキニルオキシ、 $C_1-6$  アルキルチオ、 $C_1-6$  アルキルスルホニル（以上 15 個の基は、飽和または不飽和 3～7 員炭素環、1 またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和 3～7 員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_1-6$  アルコキシ、ヒドロキシ  $C_1-6$  アルコキシ、 $C_1-6$  アルコキシ  $C_1-6$  アルコキシ、アミノ  $C_1-6$  アルコキシ、 $N-C_1-6$  アルキルアミノ  $C_1-6$  アルコキシ、 $N$ 、 $N$ -ジ  $C_1-6$  アルキルアミノ  $C_1-6$  アルコキシ、アミノ、 $C_1-6$  アルキル

アミノ、ヒドロキシC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、アミノC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシC<sub>1</sub>-6アルキル)アミノ、ビス(C<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルキル)アミノ、ビス(アミノC<sub>1</sub>-6アルキル)アミノ、アミジノ、C<sub>1</sub>-6アルキルアミジノ、ジC<sub>1</sub>-6アルキルアミジノ、グアニジノ、C<sub>1</sub>-6アルキルグアニジノ、ジC<sub>1</sub>-6アルキルグアニジノ、シアノ、カルボキシル、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-6アルキルチオ、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-6アルキルホスホノおよびジC<sub>1</sub>-6アルキルホスホノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、アミノ、C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ(以上2個の基は、飽和または不飽和3~7員炭素環、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3~7員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-6アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルコキシ、アミノC<sub>1</sub>-6アルコキシ、N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノC<sub>1</sub>-6アルコキシ、N、N-ジC<sub>1</sub>-6アルキルアミノC<sub>1</sub>-6アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、ヒドロキシC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、アミノC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシC<sub>1</sub>-6アルキル)アミノ、ビス(C<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルキル)アミノ、ビス(アミノC<sub>1</sub>-6アルキル)アミノ、アミジノ、C<sub>1</sub>-6アルキルアミジノ、ジC<sub>1</sub>-6アルキルアミジノ、グアニジノ、C<sub>1</sub>-6アルキルグアニジノ、ジC<sub>1</sub>-6アルキルグアニジノ、シアノ、カルボキシル、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-6アルキルチオ、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>-6アルキルホスホノおよびジC<sub>1</sub>-6アルキルホスホノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、カルボキシルおよび1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3~7員ヘテロ環(当該ヘテロ環は、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-6アルキル、ハロC<sub>1</sub>-6アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルキルおよびオキソから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)から成る群から選択され;

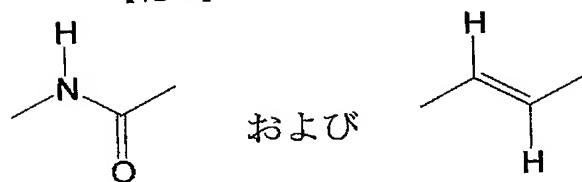
Zは、水素原子、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>3</sub>-9シクロアルキル{以上2つの基は、飽和または不飽和3~7員炭素環(当該炭素環基は、C<sub>1</sub>-6アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-6アルキルおよびC<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルキルから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3~7員ヘテロ環(当該ヘテロ環基は、C<sub>1</sub>-6アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-6アルキルおよびC<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルキルから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-6アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルコキシ、ヒドロキシC<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルコキシ、アミノC<sub>1</sub>-6アルコキシ、N-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノC<sub>1</sub>-6アルコキシ、N、N-ジC<sub>1</sub>-6アルキルアミノC<sub>1</sub>-6アルコキシ、アミノ、C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、ヒドロキシC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、アミノC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシC<sub>1</sub>-6アルキル)アミノ、ビス(C<sub>1</sub>-6アルコキシC<sub>1</sub>-6アルキル)アミノ、ビス(アミノC<sub>1</sub>-6アルキル)アミノ、シアノ、カルボキシル、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル、アリーールオキシカルボニル、ホスホノ、C<sub>1</sub>-6アルキルホスホノ、ジC<sub>1</sub>-6アルキルホスホノ、スルホン酸、およびC<sub>1</sub>-6アルキルスルホから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい}、-OR<sub>1</sub>および-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>から成る群から選択され;

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、それぞれ独立に、水素原子、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6アルキルカルボニル、および1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3~7員ヘテロ環(以上の3個の基は、飽和または不飽和3~7員炭素環、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択

されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和 3～7 員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_1-6$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_1-6$  アルコキシ、 $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルコキシ、アミノ $C_1-6$  アルコキシ、 $N-C_1-6$  アルキルアミノ $C_1-6$  アルコキシ、 $N, N$ -ジ $C_1-6$  アルキル $C_1-6$  アルコキシ、アミノ、 $C_1-6$  アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_1-6$  アルキルアミノ、 $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルキルアミノ、アミノ $C_1-6$  アルキルアミノ、ジ $C_1-6$  アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシ $C_1-6$  アルキル)アミノ、ビス(アルコキシ $C_1-6$  アルキル)アミノ、ビス(アミノ $C_1-6$  アルキル)アミノ、シアノ、カルボキシル、 $C_1-6$  アルコキシカルボニル、アリーールオキシカルボニル、ホスホノ、 $C_1-6$  アルキルホスホノ、ジ $C_1-6$  アルキルホスホノ、スルホン酸、および $C_1-6$  アルキルスルホから選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい) から成る群より選択され; または、 $R_1$  および  $R_2$  は結合する窒素原子と一緒に、1 つの窒素原子とさらに 1 またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含んでもよい飽和または不飽和 5～7 員ヘテロ環を形成し;

L は式:

【化 2】



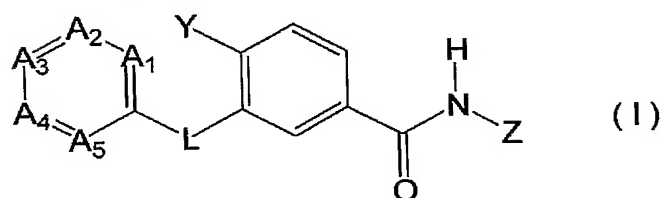
から選択される。]

で表される化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

【請求項 2】

式 (I) :

【化 3】



[式中、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ 、 $A_5$ 、L、Y、および Z は、請求項 1 において定義したとおりである。]

で表される、請求項 1 に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

【請求項 3】

Z が、水素原子、 $C_1-6$  アルキル、 $C_3-9$  シクロアルキル、ヒドロキシ $C_1-6$  アルキル、ヒドロキシ $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルキル、 $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルキル、シアノ $C_1-6$  アルキル、ピリジル $C_1-6$  アルキル、ジヒドロキシ $C_1-6$  アルキル、トリヒドロキシ $C_1-6$  アルキル、モルホリノ $C_1-6$  アルキル、( $N, N$ -ジ $C_1-6$  アルキルアミノ)  $C_1-6$  アルキルまたは ( $N, N$ -ビス(ヒドロキシ $C_1-6$  アルキル)アミノ)  $C_1-6$  アルキルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

【請求項 4】

Z が、水素原子、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロペンチル、2-ヒドロキシエチル、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル、2-メトキシエチル、2-シアノエチル、4-ピリジルメチル、1-メトキシブト-2-イル、2, 3-ジヒドロキシプロプ-1-イル、1, 3-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルプロプ-2-イル、2-モルホリノエチル、1-ヒドロキシプロプ-2-イル、1-ヒドロキシ-3-メチルブチ-2-

イル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、2-(N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル、2, 4-ジヒドロキシロブチル、2, 3, 4-トリヒドロキシブチル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンチルまたは2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキシルである、請求項3に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

**【請求項5】**

Yが、ハロゲン原子、シアノ、C<sub>1</sub>-6アルキル、ハロC<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>2</sub>-7アルケニル、C<sub>2</sub>-7アルキニル、C<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>3</sub>-9シクロアルキルC<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>2</sub>-7アルキニルオキシ、またはハロC<sub>1</sub>-6アルコキシである、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

**【請求項6】**

Yが、クロロ、プロモ、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、エチニル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロプロピルメトキシ、2-ブチン-1-イルオキシ、または2-クロロエトキシである、請求項5に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

**【請求項7】**

A<sub>1</sub>はC-X<sub>1</sub>またはNであり、A<sub>2</sub>はC-X<sub>2</sub>またはNであり、A<sub>3</sub>はC-X<sub>3</sub>またはNであり、A<sub>4</sub>はC-X<sub>4</sub>またはNであり、A<sub>5</sub>はC-X<sub>5</sub>またはNであり；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>およびX<sub>5</sub>が、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>1</sub>-6アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>-6アルキル、ハロC<sub>1</sub>-6アルコキシ、C<sub>1</sub>-6アルキルチオおよびハロC<sub>1</sub>-6アルキルチオから選択され；または、X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>、X<sub>2</sub>およびX<sub>3</sub>、X<sub>3</sub>およびX<sub>4</sub>、ならびにX<sub>4</sub>およびX<sub>5</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロヘキサン環、シクロペンタン環、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、1, 4-ジオキサン環、1, 3-ジオキソラン環、ピロール環、イミダゾール環、チアゾール環またはフラン環を形成する、請求項1または2に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

**【請求項8】**

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub>およびX<sub>5</sub>が、それぞれ独立に、水素原子、フルオロ、クロロ、プロモ、メチル、エチル、t-ブチル、i-プロピル、メトキシ、i-プロポキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチルチオおよびトリフルオロメチルチオから選択され；もしくは

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロヘキサン環を形成し；

X<sub>1</sub>およびX<sub>2</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、ピリジン環を形成し；

X<sub>2</sub>およびX<sub>3</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、1, 4-ジオキサン環を形成し；または

X<sub>2</sub>およびX<sub>3</sub>が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロペンタン環を形成する、請求項7に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

**【請求項9】**

A<sub>1</sub>はC-X<sub>1</sub>またはNであり、A<sub>2</sub>はC-X<sub>2</sub>であり、A<sub>3</sub>はC-X<sub>3</sub>であり、A<sub>4</sub>はC-X<sub>4</sub>であり、A<sub>5</sub>はC-X<sub>5</sub>である、請求項8に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

**【請求項10】**

A<sub>1</sub>はC-X<sub>1</sub>であり、A<sub>2</sub>はC-X<sub>2</sub>またはNであり、A<sub>3</sub>はC-X<sub>3</sub>であり、A<sub>4</sub>はC-X<sub>4</sub>であり、A<sub>5</sub>はC-X<sub>5</sub>である、請求項8に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

**【請求項11】**

$A_1$  は  $C-X_1$  であり、 $A_2$  は  $C-X_2$  であり、 $A_3$  は  $C-X_3$  または  $N$  であり、 $A_4$  は  $C-X_4$  であり、 $A_5$  は  $C-X_5$  である、請求項 8 に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

【請求項 12】

請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする血管新生阻害剤。

【請求項 14】

請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする血管新生を伴う疾患の治療剤および予防剤。

【請求項 15】

血管新生を伴う疾患が癌疾患である請求項 14 に記載の治療および予防剤。

【請求項 16】

癌疾患が固形腫瘍である請求項 15 に記載の治療および予防剤。

【請求項 17】

請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグ、またはその製薬上許容されうるそれらの塩を有効成分とする固形腫瘍の転移の治療および予防剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ベンズアミド誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は新規なベンズアミド誘導体並びにそれらを有効成分とする医薬、特に、血管新生の関与する悪性腫瘍などの疾患の治療薬として有用な血管新生阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

血管新生は、通常、成人においては、月経周期に伴う子宮内膜肥厚や胎盤形成などの生理的な現象時として認められるほか、創傷治癒の過程などに認められるのみである。しかし病的状態においては、炎症や関節リウマチ、動脈硬化、糖尿病性網膜症、固形癌などに認められ、それら疾患の進展・増悪につながる場合も少なくない。特に固形癌においては、癌組織が直径1-2 mmを越えて増殖するために栄養血管の形成が必須であり（非特許文献1を参照。）、さらに、癌組織に侵入した血管は癌転移と癌患者の予後に深く関わっている（非特許文献2、および非特許文献3を参照。）。

【0003】

そのため血管新生阻害剤は、細胞毒性を示す抗癌剤とは異なり正常組織傷害の少ない抗癌剤として、また、癌細胞の浸潤・転移抑制効果より、術後補助療法剤としても期待されている。

【0004】

血管新生の過程は、血管の内側を形成している血管内皮細胞の活性化による血管基底膜の破壊、血管内皮細胞の出芽と遊走、増殖、管腔形成という多段階のステップよりなり（非特許文献4を参照。）、また、血管新生に関与する血管内皮細胞は末梢血液中などに存在する血管内皮前駆細胞からも供給される（非特許文献5を参照。）。

【0005】

これら過程は各種血管新生因子により活性化されるが、血管新生因子のひとつであるVEGF (vascular endothelial growth factor; 血管内皮増殖因子) と癌との関連性が示唆される報告が多数あり、VEGF、もしくは、そのレセプターのチロシンキナーゼ活性を標的とした薬剤の開発が近年進んでいる（非特許文献6、および非特許文献7を参照。）。

【0006】

一方、VEGF以外にも血管新生に関与する因子は多数知られており、血管新生の中心的役割を果たす血管内皮細胞に特異的に作用し、その増殖や機能の阻害剤についても、癌などの血管新生性疾患の治療薬としてその開発が切望されている。

【0007】

ベンズアミド誘導体が、血管内皮細胞に対し特異的な増殖阻害作用を有することは、これまで報告されていなかった。

本発明のベンズアミド誘導体、またはその塩と化学構造が類似した化合物としては、

特開2001-526255号公報（特許文献1、Warner Lambert）、

特開2002-249473号公報（特許文献2、石原産業）、

国際公開第02/47679号パンフレット（特許文献3、Emory Univ.）、

国際公開第02/059080号パンフレット（特許文献4、Guilford Pharmaceuticals）、

国際公開第93/23357号パンフレット（特許文献5、Res. Corporation Tech. Inc.）

に記載のものが挙げられる。しかし、これらに開示された化合物はいずれも血管新生抑制効果に関する記載は一切なく、示唆もない。国際公開第02/49632号パンフレット

（特許文献6、医薬分子設計研究所）では、本発明のベンズアミド誘導体またはその塩と化学構造が類似した化合物を、NFκB活性化阻害剤、具体的にはこれらはIKK阻害剤として開示し、その応用として、癌、癌転移、血管増殖性疾患を示唆しているが、具体的な事実

は開示されていない。

## 【0008】

血管内皮細胞に特異的に作用し、その増殖を阻害する化合物としてKDRのチロシンキナーゼ阻害剤が挙げられる（総説として非特許文献8、非特許文献9、非特許文献10を参照。）。その中で例えば、SU11248（Sugen/Pfizer、3-（ピロール-2-イルメチリデン）-2-インドリノン骨格を有する化合物、特許文献7を参照。）、PTK787（Novartis、1-アニリノー（4-ピリジルメチル）-フタラジン骨格を有する化合物、特許文献8を参照。）、ZD6474（AstraZeneca、キナゾリン骨格を有する化合物、特許文献9を参照。）、CP-547,632（Pfizer、インチアゾール骨格を有する化合物、特許文献10を参照。）は抗癌剤として臨床開発段階にあるが、これらはいずれも本発明とは化学構造および、作用機作において異なる。

【特許文献1】特開2001-526255号公報

【特許文献2】特開2002-249473号公報

【特許文献3】国際公開第02/47679号パンフレット

【特許文献4】国際公開第02/59080号パンフレット

【特許文献5】国際公開第93/23357号パンフレット

【特許文献6】国際公開第02/49632号パンフレット

【特許文献7】国際公開第01/37820号パンフレット

【特許文献8】米国特許第6258812号明細書

【特許文献9】国際公開第01/32651号パンフレット

【特許文献10】国際公開第99/62890号パンフレット

【非特許文献1】Folkman, J.、J. Natl. Cancer Inst., 第82巻、第4-6頁、1990年

【非特許文献2】Weidner, N. ら、N. Engl. J. Med., 第324巻、第1-8頁、1991年

【非特許文献3】Bochner, B. H. ら、J. Natl. Cancer Inst., 第87巻、第1603-1612頁、1995年

【非特許文献4】Klagsbrun, M. およびFolkman, J.、Handbook of Experimental Pharmacology、第95巻 II、第549-586頁、1990年

【非特許文献5】Asahara, T. ら、Science、第275巻、第964-967頁、1997年

【非特許文献6】Kabbinnavar, F. ら、J. Clinical Oncology、第21巻、第60-65頁、2003年

【非特許文献7】Laird, A. D. およびCherrington, J. M.、Expert Opinion Investigational Drugs、第12巻、第51-64頁、2003年

【非特許文献8】Boyer, S. J.、Current Topics in Medicinal Chemistry、第2巻、第973-1000頁、2002年

【非特許文献9】Glade-Bender, J.、Kandel, J. J. およびYamashiro, D. J.、Expert Opinion on Biological Therapy、第3巻、第2号、第263-276頁、2003年

【非特許文献10】Laird, A. D. およびJ. M. Cherrington、Expert Opinion Investigational Drugs、第12巻、第1号、第51-64頁、2003年

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0009】

本発明は、高い血管新生阻害活性を有し、病的血管新生を伴う疾患、例えば癌、癌転移に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物

物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

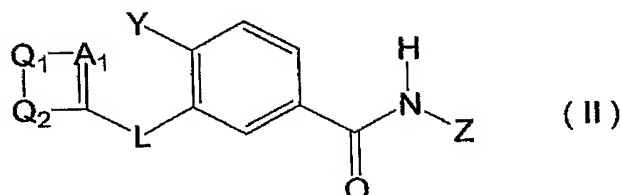
本発明者は、新規な、病的血管新生を伴う疾患、例えば癌、癌転移に有効な治療および予防薬を提供することを目的に鋭意研究を行った結果、本発明の化合物が、血管新生に選択的かつ高い阻害活性を有することを見出し、更にこれらの化合物を容易に合成することができる製法を発見し、本発明を完成するに至った。

【0011】

すなわち、本発明の1つの側面によれば、式 (II) :

【0012】

【化1】



【0013】

[式中、 $A_1$  は  $C-X_1$  または  $N$  であり；

$Q_1$  は、 $-A_2=A_3-$ 、または  $-O-$ 、 $-S-$  および  $-N(R_{10})-$  から選択されるヘテロ原子であり； $Q_2$  は、 $-A_4=A_5-$ 、または  $-O-$ 、 $-S-$  および  $-N(R_{10})-$  から選択されるヘテロ原子であり；ただし、 $Q_1$  および  $Q_2$  が同時にヘテロ原子となることはなく；

$A_2$  は  $C-X_2$  または  $N$  であり、 $A_3$  は  $C-X_3$  または  $N$  であり、 $A_4$  は  $C-X_4$  または  $N$  であり、 $A_5$  は  $C-X_5$  または  $N$  であり；

$R_{10}$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロ  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルまたはアリールであり；ここで当該アリールは、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{1-6}$  アルコキシから選択される1またはそれ以上の置換基で置換されているもよく；

$X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$  および  $X_5$  は、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、ヒドロキシアミノカルボニル、ヒドロキシアミノ、ニトロ、アミノ、アミノ、グアニジノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルグアニジノ、ジ  $C_{1-6}$  アルキルグアニジノ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルホスホノ、ジ  $C_{1-6}$  アルキルホスホノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-9}$  シクロアルキル、 $C_{3-9}$  シクロアルコキシ、 $C_{2-7}$  アルケニル、 $C_{2-7}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル (以上19個の基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリールおよびシアノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、アリール、アリールオキシ、アリールカルボニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールカルボニルおよびアリール  $C_{1-6}$  アルキルオキシ (以上7個の基は、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキルおよび  $C_{1-6}$  アルコキシから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい) から成る群から選択され；または

$X_1$  および  $X_2$ 、 $X_2$  および  $X_3$ 、 $X_3$  および  $X_4$ 、ならびに  $X_4$  および  $X_5$  は、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、飽和または不飽和5~7員炭素環、もしくは酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1またはそれ以上のヘテロ原子を含む飽和または不飽和5~7員ヘテロ環を形成し；

$Y$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-9}$  シクロアルキル、 $C_{2-7}$  アルケニル、 $C_{2-7}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アリールカル



ボニル、ヘテロアリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、 $C_1-6$  アルコキシ、 $C_2-7$  アルケニルオキシ、 $C_2-7$  アルキニルオキシ、 $C_1-6$  アルキルチオ、 $C_1-6$  アルキルスルホニル {以上15個の基は、飽和または不飽和3~7員炭素環、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3~7員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_1-6$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_1-6$  アルコキシ、 $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルコキシ、アミノ $C_1-6$  アルコキシ、 $N-C_1-6$  アルキルアミノ $C_1-6$  アルコキシ、 $N$ 、 $N-ジC_1-6$  アルキルアミノ $C_1-6$  アルコキシ、アミノ、 $C_1-6$  アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_1-6$  アルキルアミノ、 $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルキルアミノ、アミノ $C_1-6$  アルキルアミノ、 $ジC_1-6$  アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシ $C_1-6$  アルキル)アミノ、ビス( $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルキル)アミノ、ビス(アミノ $C_1-6$  アルキル)アミノ、アミジノ、 $C_1-6$  アルキルアミジノ、 $ジC_1-6$  アルキルアミジノ、グアニジノ、 $C_1-6$  アルキルグアニジノ、 $ジC_1-6$  アルキルグアニジノ、シアノ、カルボキシル、 $C_1-6$  アルコキシカルボニル、 $C_1-6$  アルキルチオ、 $C_1-6$  アルキルスルホニル、 $C_1-6$  アルキルホスホノおよび $ジC_1-6$  アルキルホスホノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい}、アミノ、 $C_1-6$  アルキルアミノ、 $ジC_1-6$  アルキルアミノ(以上2個の基は、飽和または不飽和3~7員炭素環、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3~7員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_1-6$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_1-6$  アルコキシ、 $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルコキシ、アミノ $C_1-6$  アルコキシ、 $N-C_1-6$  アルキルアミノ $C_1-6$  アルコキシ、 $N$ 、 $N-ジC_1-6$  アルキルアミノ $C_1-6$  アルコキシ、アミノ、 $C_1-6$  アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_1-6$  アルキルアミノ、 $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルキルアミノ、アミノ $C_1-6$  アルキルアミノ、 $ジC_1-6$  アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシ $C_1-6$  アルキル)アミノ、ビス( $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルキル)アミノ、ビス(アミノ $C_1-6$  アルキル)アミノ、アミジノ、 $C_1-6$  アルキルアミジノ、 $ジC_1-6$  アルキルアミジノ、グアニジノ、 $C_1-6$  アルキルグアニジノ、 $ジC_1-6$  アルキルグアニジノ、シアノ、カルボキシル、 $C_1-6$  アルコキシカルボニル、 $C_1-6$  アルキルチオ、 $C_1-6$  アルキルスルホニル、 $C_1-6$  アルキルホスホノおよび $ジC_1-6$  アルキルホスホノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、カルボキシルおよび1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3~7員ヘテロ環(当該ヘテロ環は、ヒドロキシ、 $C_1-6$  アルキル、ハロ $C_1-6$  アルキル、ヒドロキシ $C_1-6$  アルキル、 $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルキルおよびオキソから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)から成る群から選択され;

Zは、水素原子、ヒドロキシ、 $C_1-6$  アルキル、 $C_3-9$  シクロアルキル {以上2つの基は、飽和または不飽和3~7員炭素環(当該炭素環基は、 $C_1-6$  アルキル、ヒドロキシ $C_1-6$  アルキルおよび $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルキルから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和3~7員ヘテロ環(当該ヘテロ環基は、 $C_1-6$  アルキル、ヒドロキシ $C_1-6$  アルキルおよび $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルキルから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_1-6$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_1-6$  アルコキシ、 $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルコキシ、アミノ $C_1-6$  アルコキシ、 $N-C_1-6$  アルキルアミノ $C_1-6$  アルコキシ、 $N$ 、 $N-ジC_1-6$  アルキルアミノ $C_1-6$  アルコキシ、アミノ、 $C_1-6$  アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_1-6$  アルキルアミノ、 $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルキルアミノ、アミノ $C_1-6$  アルキルアミノ、 $ジC_1-6$  アルキルアミノ、ビス(ヒドロキシ $C_1-6$  アルキル)アミノ、ビス( $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルキル)アミノ、ビス(アミノ $C_1-6$  アルキル)アミノ、アミジノ、 $C_1-6$  アルキルアミジノ、 $ジC_1-6$  アルキルアミジノ、グアニジノ、 $C_1-6$  アルキルグアニジノ、 $ジC_1-6$  アルキルグアニジノ、シアノ、カルボキシル、 $C_1-6$  アルコキシカルボニル、 $C_1-6$  アルキルチオ、 $C_1-6$  アルキルスルホニル、 $C_1-6$  アルキルホスホノおよび $ジC_1-6$  アルキルホスホノから選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)から成る群から選択され;

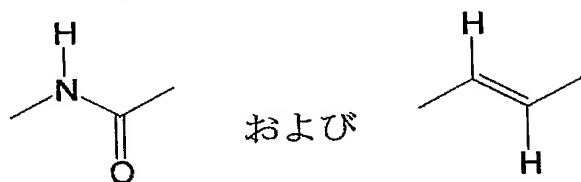
ル、アリアルオキシカルボニル、ホスホノ、 $C_1-6$  アルキルホスホノ、ジ $C_1-6$  アルキルホスホノ、スルホン酸、および $C_1-6$  アルキルスルホから選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、 $-OR_1$  および $-NR_1R_2$  から成る群から選択され;

$R_1$  および $R_2$  は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_1-6$  アルキル、 $C_1-6$  アルキルカルボニル、および 1 またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和 3~7 員ヘテロ環 (以上の 3 個の基は、飽和または不飽和 3~7 員炭素環、1 またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和 3~7 員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_1-6$  アルコキシ、ヒドロキシ $C_1-6$  アルコキシ、 $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルコキシ、アミノ $C_1-6$  アルコキシ、 $N-C_1-6$  アルキルアミノ $C_1-6$  アルコキシ、 $N$ 、 $N$ -ジ $C_1-6$  アルキル $C_1-6$  アルコキシ、アミノ、 $C_1-6$  アルキルアミノ、ヒドロキシ $C_1-6$  アルキルアミノ、 $C_1-6$  アルコキシ $C_1-6$  アルキルアミノ、アミノ $C_1-6$  アルキルアミノ、ジ $C_1-6$  アルキルアミノ、ビス (ヒドロキシ $C_1-6$  アルキル) アミノ、ビス (アルコキシ $C_1-6$  アルキル) アミノ、ビス (アミノ $C_1-6$  アルキル) アミノ、シアノ、カルボキシル、 $C_1-6$  アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、ホスホノ、 $C_1-6$  アルキルホスホノ、ジ $C_1-6$  アルキルホスホノ、スルホン酸、および $C_1-6$  アルキルスルホから選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい) から成る群より選択され; または、 $R_1$  および $R_2$  は結合する窒素原子と一緒に、1 つの窒素原子とさらに 1 またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含んでもよい飽和または不飽和 5~7 員ヘテロ環を形成し;

L は式:

【0014】

【化2】



【0015】

から選択される。]

の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩が提供される。

【0016】

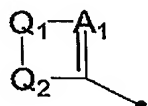
ここで、式 (II) において $Q_1$  が $-A_2=A_3-$ の場合、 $A_2$  が $A_1$  と結合し、 $A_1-A_2=A_3-$ となる。また、 $Q_2$  が $-A_4=A_5-$ の場合、 $A_4$  が $Q_1$  と結合し、 $Q_1-A_4=A_5-$ となる。

【0017】

さらに、L が $-NHC(=O)-$ の場合、カルボニル基の炭素原子がベンゼン環に結合し、窒素原子が式:

【0018】

【化3】



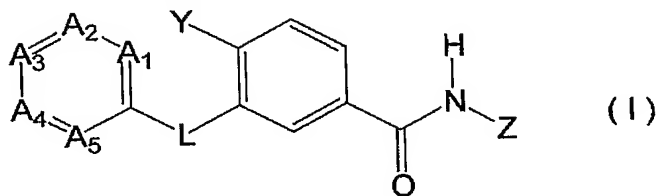
【0019】

に結合する。

本発明のさらなる側面によれば、上記式 (I I) の化合物であって、式 (I) :

【0020】

【化4】



【0021】

[式中、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、A<sub>4</sub>、A<sub>5</sub>、L、Y、およびZは、既に定義されたとおりである。]

の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩が提供される。

【0022】

本発明の別の側面によれば、上記式 (I I) または (I) において、Zが、水素原子、C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>3</sub>-9 シクロアルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-6 アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-6 アルコキシC<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシC<sub>1</sub>-6 アルキル、シアノC<sub>1</sub>-6 アルキル、ピリジルC<sub>1</sub>-6 アルキル、ジヒドロキシC<sub>1</sub>-6 アルキル、トリヒドロキシC<sub>1</sub>-6 アルキル、モルホリノC<sub>1</sub>-6 アルキル、(N, N-ジC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ)C<sub>1</sub>-6 アルキルまたは(N, N-ビス(ヒドロキシC<sub>1</sub>-6 アルキル)アミノ)C<sub>1</sub>-6 アルキルである、上記式 (I I) または (I) に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩が提供される。ここで、Zの具体例には、水素原子、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロペンチル、2-ヒドロキシエチル、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル、2-メトキシエチル、2-シアノエチル、4-ピリジルメチル、1-メトキシブト-2-イル、2, 3-ジヒドロキシプロプ-1-イル、1, 3-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルプロプ-2-イル、2-モルホリノエチル、1-ヒドロキシプロプ-2-イル、1-ヒドロキシ-3-メチルブチ-2-イル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、2-(N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル、2, 4-ジヒドロキシプロピル、2, 3, 4-トリヒドロキシプロピル、2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンチルおよび2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキシルなどが含まれる。

【0023】

本発明のさらに別の側面によれば、上記式 (I I) または (I) において、Yが、ハロゲン原子、シアノ、C<sub>1</sub>-6 アルキル、ハロC<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>2</sub>-7 アルケニル、C<sub>2</sub>-7 アルキニル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ、C<sub>3</sub>-9 シクロアルキルC<sub>1</sub>-6 アルコキシ、C<sub>2</sub>-7 アルキニルオキシ、またはハロC<sub>1</sub>-6 アルコキシである、上記式 (I I) または (I) の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩が提供される。ここで、Yの具体例には、クロロ、ブromo、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、エチニル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロプロピルメトキシ、2-ブチン-1-イルオキシ、または2-クロロエトキシなどが含まれる。

【0024】

本発明のさらに別の側面によれば、上記式 (I I) または (I) において、A<sub>1</sub>はC-X<sub>1</sub> またはNであり、A<sub>2</sub>はC-X<sub>2</sub> またはNであり、A<sub>3</sub>はC-X<sub>3</sub> またはNであり、A<sub>4</sub>はC-X<sub>4</sub> またはNであり、A<sub>5</sub>はC-X<sub>5</sub> またはNであり；

X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub> およびX<sub>5</sub> が、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>-6 アルキル、ハロC<sub>1</sub>-6 アルコキシ、C<sub>1</sub>-6 アルキルチオおよびハロC<sub>1</sub>-6 アルキルチオから選択され；または、X<sub>1</sub> およびX<sub>2</sub>、X<sub>2</sub> およびX<sub>3</sub>、X<sub>3</sub> およびX<sub>4</sub>、ならびにX<sub>4</sub> およびX<sub>5</sub> が、それぞれが結

合する炭素原子と一緒にあって、シクロヘキサン環、シクロペンタン環、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、1, 4-ジオキサン環、1, 3-ジオキソラン環、ピロール環、イミダゾール環、チアゾール環またはフラン環を形成する、上記化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、X<sub>4</sub> および X<sub>5</sub> の具体例には、水素原子、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、*n*-ブチル、*i*-プロピル、メトキシ、*i*-プロポキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチルチオおよびトリフルオロメチルチオなどが含まれる。もしくは、X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロヘキサン環を形成し；X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、ピリジン環を形成し；X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、1, 4-ジオキサン環を形成し；または、X<sub>2</sub> および X<sub>3</sub> が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロペンタン環を形成しうる。

#### 【0025】

本発明のさらに別の側面によれば、A<sub>1</sub> は C-X<sub>1</sub> または N であり、A<sub>2</sub> は C-X<sub>2</sub> または N であり、A<sub>3</sub> は C-X<sub>3</sub> または N であり、A<sub>4</sub> は C-X<sub>4</sub> であり、A<sub>5</sub> は C-X<sub>5</sub> であり、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> および A<sub>3</sub> のうちの 2 つ以上が同時に N であることはない、上記化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

#### 【0026】

本発明のさらに別の側面によれば、上記の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする医薬組成物、血管新生阻害剤、固形腫瘍を含む癌疾患などの血管新生を伴う疾患の治療剤および予防剤および固形腫瘍の転移の治療および予防剤もまた提供される。

#### 【発明の実施の形態】

#### 【0027】

本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。本発明においてハロゲン原子が、芳香族炭素環、芳香族ヘテロ環などの置換基となる場合、好ましいハロゲン原子として、塩素原子および臭素原子が挙げられる。本発明においてハロゲン原子がアルキル基、またはアルキルをその一部に含む基（アルコキシ、アルケニル、不飽和炭素環、不飽和ヘテロ環など）の置換基となる場合、好ましいハロゲン原子として、フッ素原子が挙げられる。

#### 【0028】

本発明において「C<sub>1</sub>-6 アルキル」とは、炭素数 1~6 の直鎖状、分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、および 2-エチルブチルなどが含まれる。

#### 【0029】

本発明において「C<sub>3</sub>-9 シクロアルキル」とは、炭素数 3~9 の環状および部分環状のアルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、C<sub>1</sub>-6 アルキル基で置換されたシクロプロピル、C<sub>1</sub>-4 アルキル基で置換されたシクロペンチル、C<sub>1</sub>-3 アルキル基で置換されたシクロヘキシルなどが含まれる。

#### 【0030】

本発明において「C<sub>2</sub>-7 アルケニル」とは、炭素数 2~7 の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基を意味し、例えば、エテニル（ビニル）、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、プロペン-2-イル、3-ブテニル（ホモアリル）、などが含まれる。

#### 【0031】

本発明において「C<sub>2</sub>-7 アルキニル」とは、炭素数 2~7 の直鎖または分岐鎖状のア

ルキニル基を意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、および3-ブチニルなどが含まれる。

#### 【0032】

本発明において「C<sub>1</sub>-6 アルコキシ」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、i-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、3-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-メチルペントキシ、3-エチルブトキシ、および2-エチルブトキシなどが含まれる。

#### 【0033】

本発明において「アリアル」とは、C<sub>6</sub>-10 芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが含まれる。

本発明において「ヘテロアリアル」とは、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む5~10員芳香族ヘテロ環基を意味し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、キノリニルなどが含まれる。

#### 【0034】

本発明において「C<sub>1</sub>-6 アルキルカルボニル」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルカルボニル基を意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、メチルプロピオニル、ピバロイルなどが含まれる。

#### 【0035】

本発明において「C<sub>1</sub>-6 アルコキシカルボニル」とは、アルコキシ部分として既に定義した炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルカルボニル基を意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、i-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、i-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、n-ペントキシカルボニル、3-メチルブトキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、1-メチルブトキシカルボニル、1-エチルプロポキシカルボニル、n-ヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペントキシカルボニル、3-メチルペントキシカルボニル、2-メチルペントキシカルボニル、1-メチルペントキシカルボニル、3-エチルブトキシカルボニル、および2-エチルブトキシカルボニルなどが含まれる。

#### 【0036】

本発明において「C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオ、n-ブチルチオ、s-ブチルチオ、i-ブチルチオ、t-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、3-メチルブチルチオ、2-メチルブチルチオ、1-メチルブチルチオ、1-エチルプロピルチオ、n-ヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3-エチルブチルチオ、および2-エチルブチルチオなどが含まれる。

#### 【0037】

本発明において「C<sub>1</sub>-6 アルキルスルホニル」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルスルホニル基を意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、i-プロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、s-ブチルスルホニル、i-ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、3-メチルブチルスルホニル、2-メチルブチルスルホニル、1-メチルブチルスルホニル、1-エチルプロピルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル、4-メチルペンチルスルホニル、3-メチルペンチルスルホニル、2-メチルペンチルスルホニル、1-メチルペンチルスルホニル、3-エチルブチルスルホニル、および2-エチルブチルスルホニルなどが含まれる。

ル、2-メチルブチルスルホニル、1-メチルブチルスルホニル、1-エチルプロピルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル、4-メチルペンチルスルホニル、3-メチルペンチルスルホニル、2-メチルペンチルスルホニル、1-メチルペンチルスルホニル、3-エチルブチルスルホニル、および2-エチルブチルスルホニルなどが含まれる。

#### 【0038】

本発明において「C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、s-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、3-メチルブチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、1-メチルブチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、およびn-ヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3-エチルブチルアミノ、および2-エチルブチルアミノなどが含まれる。

#### 【0039】

本発明において「ジC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ」とは、2つのアルキル部分として既に定義した炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を意味し、当該2つのアルキル部分は同一でも異なってもよい。当該「ジC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ」には、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジn-プロピルアミノ、ジi-プロピルアミノ、ジn-ブチルアミノ、メチル-n-ブチルアミノ、メチル-s-ブチルアミノ、メチル-i-ブチルアミノ、メチル-t-ブチルアミノ、エチル-n-ブチルアミノ、エチル-s-ブチルアミノ、エチル-i-ブチルアミノ、エチル-t-ブチルアミノ、などが含まれる。

#### 【0040】

本発明において「飽和または不飽和3~7員炭素環」とは、飽和の、または不飽和結合を有する、環に含まれる炭素数が3~7の炭化水素環を意味し、芳香族炭化水素環も含まれる。「飽和または不飽和3~7員炭素環」には、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、ベンゼンなどが含まれる。

#### 【0041】

本発明において「飽和または不飽和5~7員炭素環」とは、飽和の、または不飽和結合を有する、環に含まれる炭素数が5~7の炭化水素環を意味し、芳香族炭化水素環も含まれる。「飽和または不飽和5~7員炭素環」には、例えばシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、ベンゼンなどが含まれる。

#### 【0042】

本発明において「飽和または不飽和3~7員ヘテロ環」とは、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、飽和のまたは不飽和結合を有する、環に含まれる原子数が3~7のヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環も含まれる。「飽和または不飽和3~7員ヘテロ環」には、例えば、オキシラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1, 4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリンなどが含まれる。

#### 【0043】

本発明において「飽和または不飽和3~7員ヘテロ環」がベンゼン環などの芳香族炭素環に置換基として結合する場合、当該ヘテロ環は、環内の窒素原子において芳香族炭素環に結合する飽和または不飽和5~7員ヘテロ環を含み、例えば、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、ピペラジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、ピロール-1-イル、ピラゾール-1-イル、およびイミダゾール-1-イルなどが含まれる。好ましいヘテロ環は、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、モルホリン-4-イル、およびピペラジン-1-イルである。

## 【0044】

本発明において「飽和または不飽和 5～7 員ヘテロ環」とは、1 またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む、飽和のまたは不飽和結合を有する、環に含まれる原子数が 5～7 のヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環も含まれる。「飽和または不飽和 5～7 員ヘテロ環」には、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1, 4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリンなどが含まれる。

## 【0045】

本発明において「C<sub>2</sub>-7 アルケニルオキシ」とは、アルケニル部分として既に定義した炭素数 2～7 の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基を有するアルケニルオキシ基を意味する。

## 【0046】

本発明において「C<sub>2</sub>-7 アルキニルオキシ」とは、アルキニル部分として既に定義した炭素数 2～7 の直鎖または分岐鎖状のアルキニル基を有するアルキニルオキシ基を意味する。

## 【0047】

本発明において、「C<sub>1</sub>-6 アルキルカルバモイル」、「ジC<sub>1</sub>-6 アルキルカルバモイル」、「ヒドロキシC<sub>1</sub>-6 アルコキシ」、「C<sub>1</sub>-6 アルコキシC<sub>1</sub>-6 アルコキシ」、「アミノC<sub>1</sub>-6 アルコキシ」、「N-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノC<sub>1</sub>-6 アルコキシ」、「N, N-ジC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノC<sub>1</sub>-6 アルコキシ」、「ヒドロキシC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ」、「C<sub>1</sub>-6 アルコキシC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ」、「アミノC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ」、「ビス(ヒドロキシC<sub>1</sub>-6 アルキル)アミノ」、「ビス(C<sub>1</sub>-6 アルコキシC<sub>1</sub>-6 アルキル)アミノ」、「ビス(アミノC<sub>1</sub>-6 アルキル)アミノ」、「C<sub>1</sub>-6 アルキルアミジノ」、「ジC<sub>1</sub>-6 アルキルアミジノ」、「シアノC<sub>1</sub>-6 アルキル」、「ピリジルC<sub>1</sub>-6 アルキル」、「C<sub>1</sub>-6 アルコキシC<sub>2</sub>-7 アルキル」、「ヒドロキシC<sub>1</sub>-6 アルキル」、「ヒドロキシC<sub>1</sub>-6 アルコキシC<sub>1</sub>-6 アルキル」、「ジヒドロキシC<sub>1</sub>-6 アルキル」、「トリヒドロキシC<sub>1</sub>-6 アルキル」、「モルホリノC<sub>1</sub>-6 アルキル」、「(N, N-ジC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ)C<sub>1</sub>-6 アルキルまたは(N, N-ビス(ヒドロキシC<sub>1</sub>-6 アルキル)アミノ)C<sub>1</sub>-6 アルキルに含まれるアルキル部分、アルキニル部分およびアルコキシ部分は、既に定義した炭素数 1～6 のアルキル基およびアルコキシ基または炭素数 2～7 のアルキニル基を意味する。

## 【0048】

本発明において「ピリジルC<sub>1</sub>-6 アルキル」および「モルホリノC<sub>1</sub>-6 アルキル」における、ピリジン環またはモルホリン環上のアルキル基の置換位置は特に限定されない。

## 【0049】

本発明において「ハロC<sub>1</sub>-6 アルキル」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数 1～6 の直鎖または分岐鎖状のアルキル基がハロゲン原子で置換されたアルキル基を意味し、ここでハロゲン原子は既に定義されたとおりである。またハロC<sub>1</sub>-6 アルキルが置換基として有するハロゲン原子の数は 1 またはそれ以上であってよく、ハロC<sub>1</sub>-6 アルキルには、モノハロC<sub>1</sub>-6 アルキル、ジハロC<sub>1</sub>-6 アルキル、トリハロC<sub>1</sub>-6 アルキルおよびパーハロC<sub>1</sub>-6 アルキルなどが含まれる。

## 【0050】

本発明において「ハロC<sub>1</sub>-6 アルコキシ」とは、アルコキシ部分として既に定義した炭素数 1～6 の直鎖または分岐鎖状のアルコキシ基がハロゲン原子で置換されたアルコキシ基を意味し、ここでハロゲン原子は既に定義されたとおりである。またハロC<sub>1</sub>-6 アルコキシが置換基として有するハロゲン原子の数は 1 またはそれ以上であってよく、ハロ

C<sub>1</sub>-6 アルコキシには、モノハロC<sub>1</sub>-6 アルコキシ、ジハロC<sub>1</sub>-6 アルコキシ、トリハロC<sub>1</sub>-6 アルコキシおよびパーハロC<sub>1</sub>-6 アルコキシなどが含まれる。

**【0051】**

本発明において「ハロC<sub>1</sub>-6 アルキルチオ」とは、アルキル部分として既に定義した炭素数1~6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基がハロゲン原子で置換されたアルキルチオ基を意味し、ここでハロゲン原子は既に定義されたとおりである。またハロC<sub>1</sub>-6 アルキルが置換基として有するハロゲン原子の数は1またはそれ以上であってよく、ハロC<sub>1</sub>-6 アルキルチオには、モノハロC<sub>1</sub>-6 アルキルチオ、ジハロC<sub>1</sub>-6 アルキルチオ、トリハロC<sub>1</sub>-6 アルキルチオおよびパーハロC<sub>1</sub>-6 アルキルチオなどが含まれる。

**【0052】**

本発明において「アリールオキシカルボニル」とは、アリール部分として既に定義したC<sub>6</sub>-10 芳香族炭化水素基を有するアリールオキシカルボニルを意味し、例えば、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニルおよび2-ナフトキシカルボニルなどが含まれる。

**【0053】**

本発明において「C<sub>1</sub>-6 アルキルグアニジノ」とは、グアニジノ基(-NHC(NH)NH<sub>2</sub>)に含まれる3つの窒素原子のうちの1つがC<sub>1</sub>-6 アルキル基で置換されたものを意味し、例えば、-NHC(NH)NH(C<sub>1</sub>-6 アルキル)などを含む。

**【0054】**

本発明において「ジC<sub>1</sub>-6 アルキルグアニジノ」とは、グアニジノ基(-NHC(NH)NH<sub>2</sub>)が、窒素原子上の2箇所でC<sub>1</sub>-6 アルキル基に置換されたものを意味し、例えば、-NHC(NH)N(C<sub>1</sub>-6 アルキル)<sub>2</sub>などを含む。

**【0055】**

本発明において「ジC<sub>1</sub>-6 アルキルアミジノ」とは、アミジノ基(-C(NH)NH<sub>2</sub>)が、窒素原子上の2箇所でC<sub>1</sub>-6 アルキル基に置換されたものを意味し、例えば、-C(NH)N(C<sub>1</sub>-6 アルキル)<sub>2</sub>などを含む。

**【0056】**

本発明において「ヒドロキシアミノカルボニル基」とは、「-C(O)NH-OH」を意味する。また、本発明において「ヒドロキシアミジノ基」とは、「-C(NH)NH-OH」またはその互変異性体を意味する。

**【0057】**

本発明において「ホスホノ」とは、「-PO(OH)<sub>2</sub>」を意味する。また、本発明において「C<sub>1</sub>-6 アルキルホスホノ」とは、アルキル部分として既に定義したC<sub>1</sub>-6 アルキルを有する「-PO(OH)(O-C<sub>1</sub>-6 アルキル)」を意味し、ジC<sub>1</sub>-6 アルキルホスホノとは、2つのアルキル部分として既に定義したC<sub>1</sub>-6 アルキル有する「-PO(O-C<sub>1</sub>-6 アルキル)<sub>2</sub>」を意味する。

**【0058】**

本発明において「スルホン酸」とは、「-SO<sub>2</sub>OH」を意味する。また、本発明において「C<sub>1</sub>-6 アルキルスルホ」とは、アルキル部分として既に定義したC<sub>1</sub>-6 アルキルを有する「-SO<sub>2</sub>O-C<sub>1</sub>-6 アルキル」を意味する。

**【0059】**

本明細書において「オキソ」とは、「=O」を意味し、例えば、オキソ基で置換されたメチレン基はカルボニル基[-C(=O)-]を形成する。

本発明において、「C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ」、「ジC<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ」、「C<sub>1</sub>-6 アルキルアミジノ」、「ジC<sub>1</sub>-6 アルキルアミジノ」、「C<sub>1</sub>-6 アルキルグアニジノ」、「ジC<sub>1</sub>-6 アルキルグアニジノ」、「C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ」、「C<sub>1</sub>-6 アルキルスルホ」、「C<sub>1</sub>-6 アルキルスルホニル」、「C<sub>1</sub>-6 アルキルホスホノ」、「ジC<sub>1</sub>-6 アルキルホスホノ」、「C<sub>1</sub>-6 アルキル」、「C<sub>1</sub>-6 アルコキシ」、「C<sub>3</sub>-9 シクロアルキル」、「C<sub>3</sub>-9 シクロアルコキシ」、「C<sub>2</sub>-7 アルケニル」、「C<sub>2</sub>-7 アルキニル」、「C<sub>1</sub>-6 アルキルカルボニル」および「C<sub>1</sub>-6 アルコキシ



カルボニル」は、場合によってはハロゲン原子、ヒドロキシ、アリール、ヘテロアリールおよびシアノから選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい。置換基の数は 1～化学構造上取りうる最大数であってよい。置換基の数は、例えば、1～5、好ましくは 1～3 である。

#### 【0060】

本発明において、「アリール」、「アリールオキシ」、「アリールカルボニル」、「ヘテロアリール」、「ヘテロアリールオキシ」および「ヘテロアリールカルボニル」は、場合によっては 1 またはそれ以上のハロゲン原子、 $C_1-6$  アルキル、 $C_1-6$  アルコキシにより置換されていてもよい。置換基の数は 1～化学構造上取りうる最大数であってよい。置換基の数は、例えば、1～5、好ましくは 1～3 である。

#### 【0061】

本発明において、「 $C_1-6$  アルキル」、「 $C_3-9$  シクロアルキル」、「 $C_2-7$  アルケニル」、「 $C_2-7$  アルキニル」、「 $C_1-6$  アルキルカルボニル」、「 $C_1-6$  アルコキシカルボニル」、「アリールカルボニル」、「ヘテロアリールカルボニル」、「アリールオキシカルボニル」、「ヘテロアリールオキシカルボニル」、「 $C_1-6$  アルコキシ」、「 $C_2-7$  アルケニルオキシ」、「 $C_2-7$  アルキニルオキシ」、「 $C_1-6$  アルキルチオ」および「 $C_1-6$  アルキルスルホニル」は、場合によっては、飽和または不飽和 3～7 員炭素環、1 またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和 3～7 員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_1-6$  アルコキシ、ヒドロキシ  $C_1-6$  アルコキシ、 $C_1-6$  アルコキシ  $C_1-6$  アルコキシ、アミノ  $C_1-6$  アルコキシ、 $N-C_1-6$  アルキルアミノ  $C_1-6$  アルコキシ、 $N-ジC_1-6$  アルキルアミノ  $C_1-6$  アルコキシ、アミノ、 $C_1-6$  アルキルアミノ、ヒドロキシ  $C_1-6$  アルキルアミノ、 $C_1-6$  アルコキシ  $C_1-6$  アルキルアミノ、アミノ  $C_1-6$  アルキルアミノ、 $ジC_1-6$  アルキルアミノ、ビス（ヒドロキシ  $C_1-6$  アルキル）アミノ、ビス（アルコキシ  $C_1-6$  アルキル）アミノ、ビス（アミノ  $C_1-6$  アルキル）アミノ、アミジノ、 $C_1-6$  アルキルアミジノ、 $ジC_1-6$  アルキルアミジノ、グアニジノ、 $C_1-6$  アルキルグアニジノ、 $ジC_1-6$  アルキルグアニジノ、シアノ、カルボキシル、 $C_1-6$  アルキルチオ、 $C_1-6$  アルキルスルホニル、 $C_1-6$  アルキルホスホノおよび  $ジC_1-6$  アルキルホスホノから選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい。置換基の数は 1～化学構造上取りうる最大数であってよい。置換基の数は、例えば、1～5、好ましくは 1～3 である。

#### 【0062】

本発明における、「 $C_1-6$  アルキル」および「 $C_3-9$  シクロアルキル」は、場合によっては、飽和または不飽和 3～7 員炭素環（当該炭素環基は、 $C_1-6$  アルキル、ヒドロキシ  $C_1-6$  アルキルおよび  $C_1-6$  アルコキシ  $C_1-6$  アルキルから選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい）、1 またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和 3～7 員ヘテロ環（当該ヘテロ環基は、 $C_1-6$  アルキル、ヒドロキシ  $C_1-6$  アルキルおよび  $C_1-6$  アルコキシ  $C_1-6$  アルキルから選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい）、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 $C_1-6$  アルコキシ、ヒドロキシ  $C_1-6$  アルコキシ、 $C_1-6$  アルコキシ  $C_1-6$  アルコキシ、アミノ  $C_1-6$  アルコキシ、 $N-C_1-6$  アルキルアミノ  $C_1-6$  アルコキシ、 $N$ 、 $N-ジC_1-6$  アルキルアミノ  $C_1-6$  アルコキシ、アミノ、 $C_1-6$  アルキルアミノ、ヒドロキシ  $C_1-6$  アルキルアミノ、 $C_1-6$  アルコキシ  $C_1-6$  アルキルアミノ、アミノ  $C_1-6$  アルキルアミノ、 $ジC_1-6$  アルキルアミノ、ビス（ヒドロキシ  $C_1-6$  アルキル）アミノ、ビス（ $C_1-6$  アルコキシ  $C_1-6$  アルキル）アミノ、ビス（アミノ  $C_1-6$  アルキル）アミノ、シアノ、カルボキシル、 $C_1-6$  アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ホスホノ、 $C_1-6$  アルキルホスホノ、 $ジC_1-6$  アルキルホスホノ、スルホン酸または  $C_1-6$  アルキルスルホニルから選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい。置換基の数は 1～化学構造上取りうる最大数であってよい。置換基の数は、例えば、1～5、

好ましくは 1～3 である。

【0063】

本発明における、「C<sub>1-6</sub> アルキル」、「C<sub>1-6</sub> アルキルカルボニル」、「1 またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和 3～7 員ヘテロ環」は、場合によっては、飽和または不飽和 3～7 員炭素環、1 またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和または不飽和 3～7 員ヘテロ環、ハロゲン原子、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ C<sub>1-6</sub> アルコキシ、アミノ C<sub>1-6</sub> アルコキシ、N-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ C<sub>1-6</sub> アルコキシ、N, N-ジ C<sub>1-6</sub> アルキル C<sub>1-6</sub> アルコキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルコキシ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、アミノ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、ジ C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ、ビス (ヒドロキシ C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ、ビス (アルコキシ C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ、ビス (アミノ C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ、シアノ、カルボキシル、C<sub>1-6</sub> アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ホスホノ、C<sub>1-6</sub> アルキルホスホノ、ジ C<sub>1-6</sub> アルキルホスホノ、スルホン酸、または C<sub>1-6</sub> アルキルスルホから選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい。置換基の数は 1～化学構造上取りうる最大数であってよい。置換基の数は、例えば、1～5、好ましくは 1～3 である。

【0064】

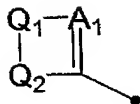
本明細書において、任意の基が 1 またはそれ以上の置換基で置換されている場合、当該置換基は同一であっても異なってもよく、置換基の数は 1 から化学構造上置換可能な最大数までである。置換基の数は、例えば 1～7、典型的には 1～5、好ましくは 1～3 である。

【0065】

式 (I I) で表される本発明の化合物が有する、基：

【0066】

【化 5】

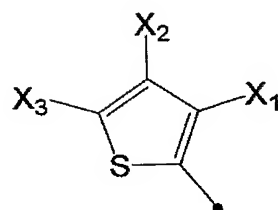
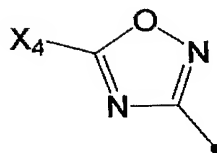
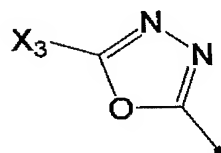
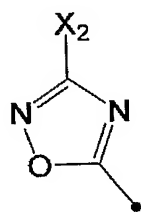
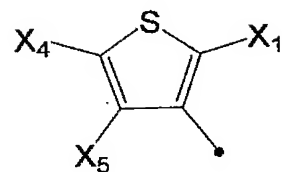
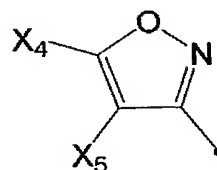
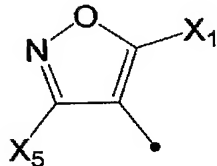
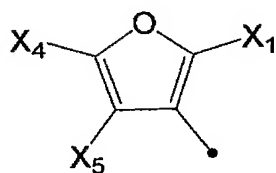
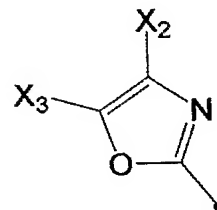
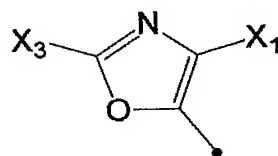
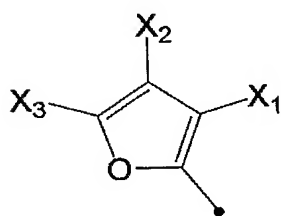
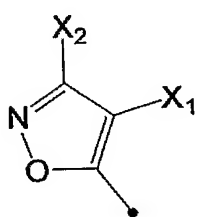
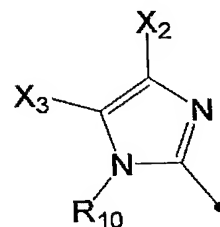
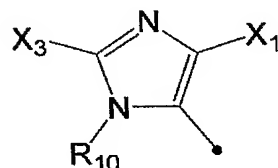
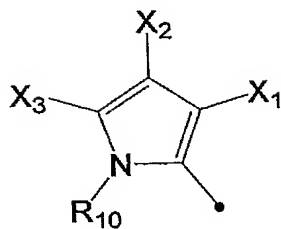
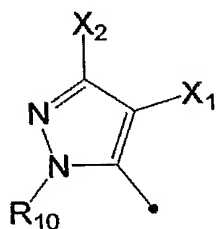
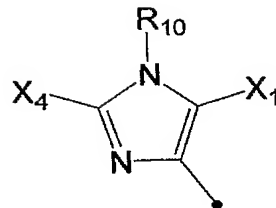
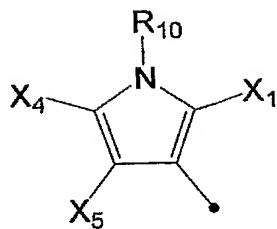
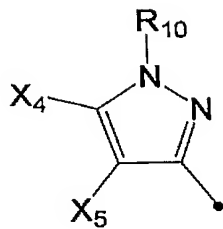
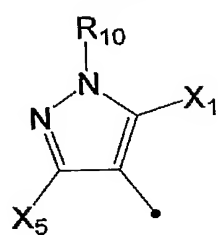


【0067】

は、例えば以下に示すような芳香族炭素環基または芳香族ヘテロ環基を含む：

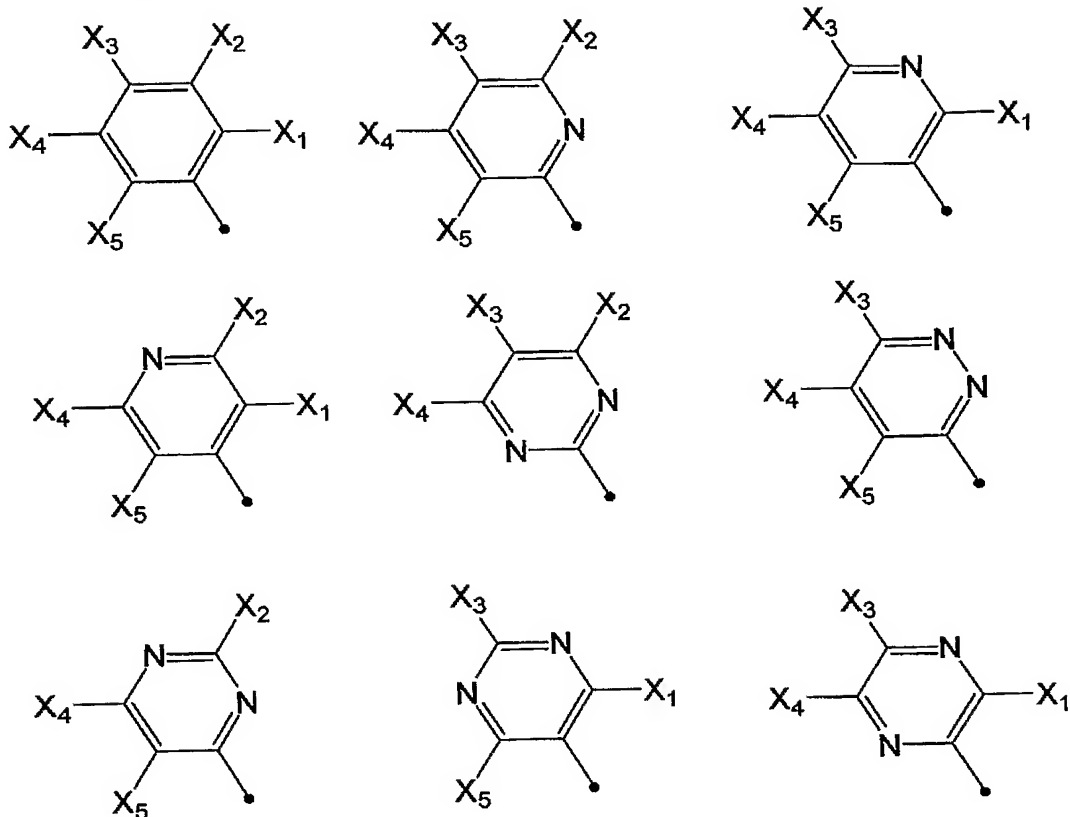
【0068】

【化6】



【0069】

## 【化7】



## 【0070】

本発明は、式（I）または式（II）で表される化合物の塩および当該化合物のプロドラッグの薬学的に許容な塩を含む。これらの塩は、当該化合物または当該化合物のプロドラッグと、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される。当該塩には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、サリチル酸塩などの酸塩、カルボン酸塩、または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。

## 【0071】

本発明の「プロドラッグ」とは、生理条件下、酵素的または非酵素的分解によって、式（I）または式（II）の化合物または製薬上許容されうるそれらの塩に変換される、式（I）または式（II）の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では活性のある式（I）または式（II）の化合物に変換されて存在するものである。

## 【0072】

プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では活性のある式（I）の化合物に変換されて存在するものである。

次に本発明化合物の製造方法について説明する。なお、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下で望まない化学的変換を受けてしまう場合、例えば、官能基の保護、脱保護等の手段を用いることにより、製造を実施することができる。ここで保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第2版, John Wiley & Sons 1991)」に記載の方法を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序

を変えることもできる。一般式 (I) で示される本発明化合物の製造方法としては、種々の方法が考えられ、通常の有機合成手段を用いて合成できるが、代表的なものとしては例えば以下に示す方法により製造することができる。

## 【0073】

## 代表的製造方法

## 製造方法 1

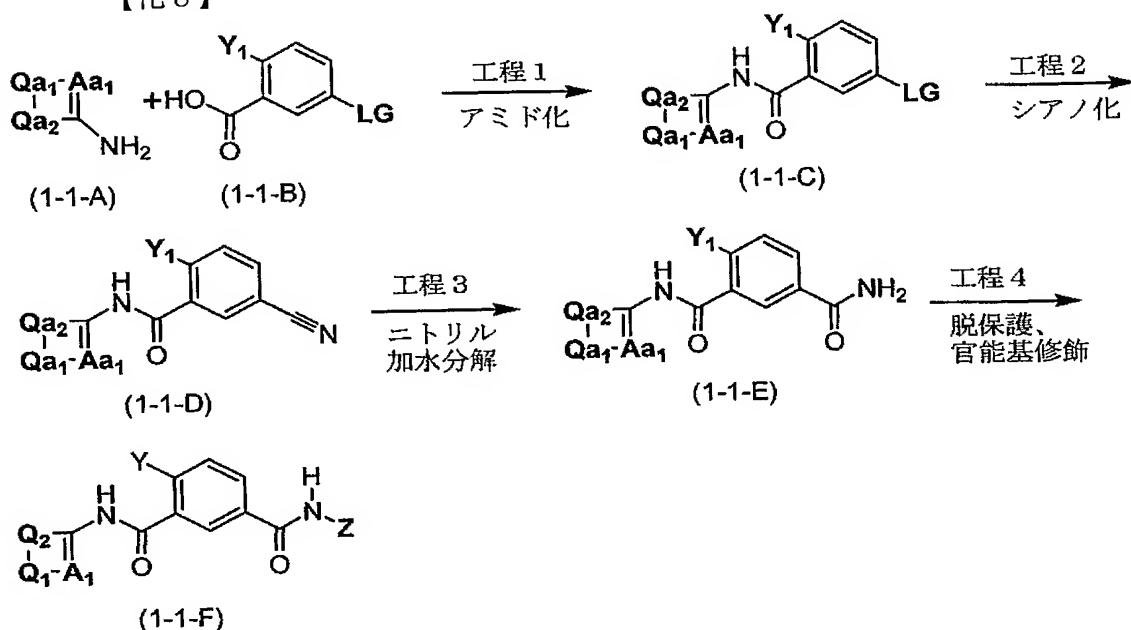
式 (I I) において L が  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$  で表される化合物は、例えば、製造方法 1-1、1-2、1-3 または 1-4 に示す方法によって製造することができる。

## 【0074】

## 製造方法 1-1

## 【0075】

## 【化 8】



## 【0076】

式中、 $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$  および  $\text{Z}$  は、式 (I I) において定義されたとおりであり、 $\text{Aa}_1$ 、 $\text{Qa}_1$ 、 $\text{Qa}_2$ 、 $\text{Y}_1$  および  $\text{Z}_1$  はそれぞれ、式 (I I) の定義における  $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$  および  $\text{Z}$  と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$  および  $\text{Z}$  に変換されうる基を表す。LG はハロゲン、スルホネート等の当該反応に適用可能な脱離基を示す。

## 【0077】

## 工程 1 (アミド化)

アミン誘導体 (1-1-A) と安息香酸誘導体 (1-1-B) とを脱水縮合させることにより、アミド (1-1-C) を製造することができる。この反応は酸ハロゲン化剤または脱水縮合剤の存在下、活性エステル化剤の存在または非存在下、塩基の存在または非存在下、非プロトン性溶媒中、 $0^\circ\text{C} \sim 180^\circ\text{C}$  の反応条件で行われる。

## 【0078】

酸ハロゲン化剤としては例えば塩化オキサリル、塩化チオニル等を挙げることができる。脱水縮合剤としては例えば高分子に担持されたカルボジイミド化合物、(例えば、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン (PS-カルボジイミド)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン (EEDQ)、プロモートリス (ピロリジノ)-ホスホニウム=ヘキサフルオロホスファート (PyBrOP)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC)、(ベンゾトリアゾールイルオキシ)トリピロリジノ-ホスホニウム=ヘキサフルオロホスファート (PyBO

P)などを挙げるができる。活性エステル化剤としては例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、炭酸ジ(N-スクシンイミジル)、カルボニルジイミダゾール等を挙げるができる。塩基としては例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU)等を挙げるができる。非プロトン性溶媒としては例えばホルムアミドもしくはN,N-ジメチルホルムアミドなどのカルボン酸アミド、例えばジクロロメタン、四塩化炭素もしくはクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素、例えばアセトンなどのケトン、例えばテトラヒドロフランもしくはジオキサンなどの環状エーテル、例えば酢酸エチルなどのエステル、または例えばアセトニトリルなどのニトリル、またはそれらの混合物を挙げるができる。

#### 【0079】

##### 工程2 (シアノ化)

式中、LGはハロゲン原子、スルホネート等の当該反応に適用可能な脱離基を示す。ベンゼン環上に脱離基を持つ化合物のシアノ化は、例えばSynthetic Communication, 887-90, 24 (6), (1994). 記載の方法を適宜適用して行うことができる。具体的には、化合物(1-1-C)を反応に不活性な溶媒中、例えばN,N-ジメチルホルムアミド中、触媒量のパラジウム錯体、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムの存在下、金属シアニド、例えばシアン化亜鉛と作用させることにより、対応するシアノ化体(1-1-D)を得ることができる。

#### 【0080】

##### 工程3 (ニトリル加水分解)

ニトリル基のアミドへの加水分解は、例えば過酸化水素と無機塩基を用いる方法(例えばOrg. Syn. Coll. vol. 2, 586-588 (1943). やJ. Med. Chem., 43, 873-882 (2000). など)、無機塩基の存在下、脂肪族アルコールあるいはジメチルスルホキシド中で行う方法(例えば特開2000-86610や特開2001-39936など)、あるいは酸の存在下加水分解する方法(特開平6-239810など)などが挙げられ、これらに記載の方法を適宜適用して行うことができる。好ましくは、無機塩基例えば炭酸カリウム存在下過酸化水素水を用いてアミド(1-1-E)へと変換する方法である。反応溶媒はジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応時間は約10分から約30時間である。反応温度は約10℃から約100℃の温度範囲である。

#### 【0081】

##### 工程4 (脱保護、官能基修飾)

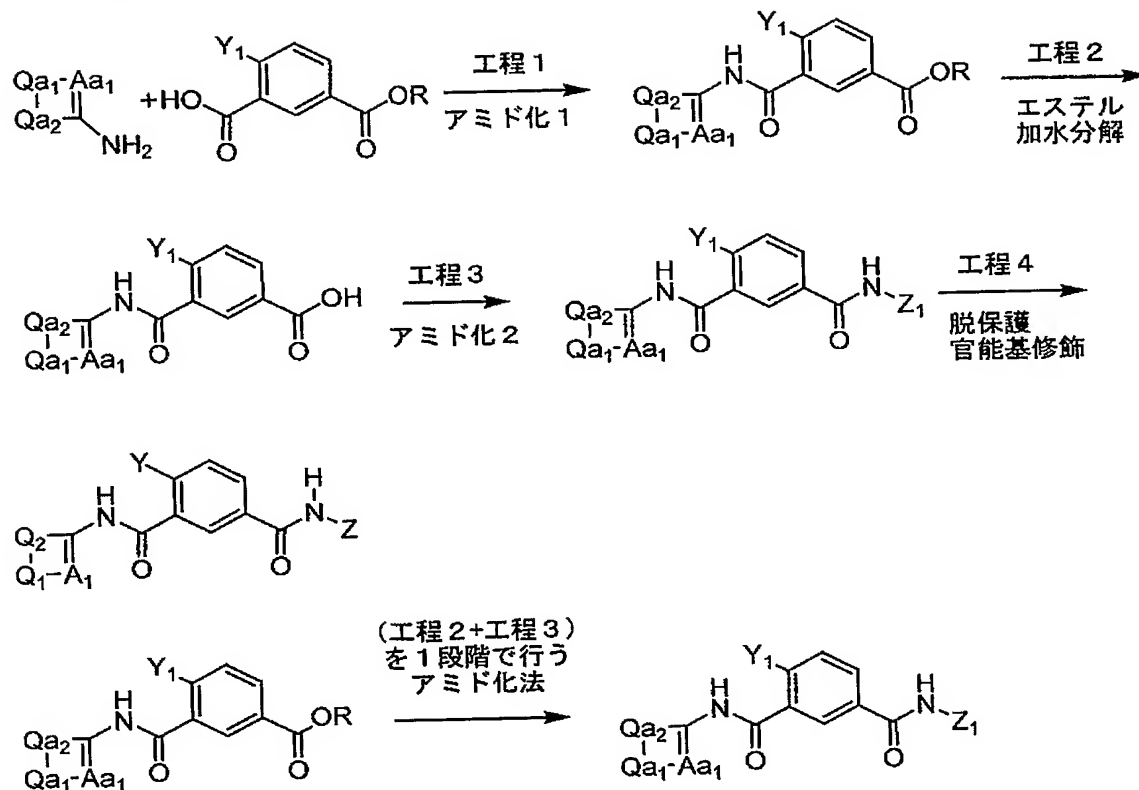
アミド(1-1-E)が保護基を有する場合、および/または官能基修飾が可能な置換基(例えば、水酸基、アミノ基、ハロゲン、カルボキシル基、カルボニル基、ニトロ基、シアノ基、炭素-炭素不飽結合、など)を有する場合、この工程で脱保護反応および/または官能基修飾をおこなうことにより最終目的物である化合物(1-1-F)を製造することができる。当該反応は、種々の公知の方法を用いることができ、保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第2版, John Wiley & Sons 1991)」に記載の方法により実施した。官能基修飾反応としては、例えば「Smith and March, "March's Advanced Organic Chemistry" (第5版, John Wiley & Sons 2001)」あるいは「Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers, Inc. 1989)」に記載の方法により実施した。

#### 【0082】

##### 製造方法1-2

#### 【0083】

## 【化9】



## 【0084】

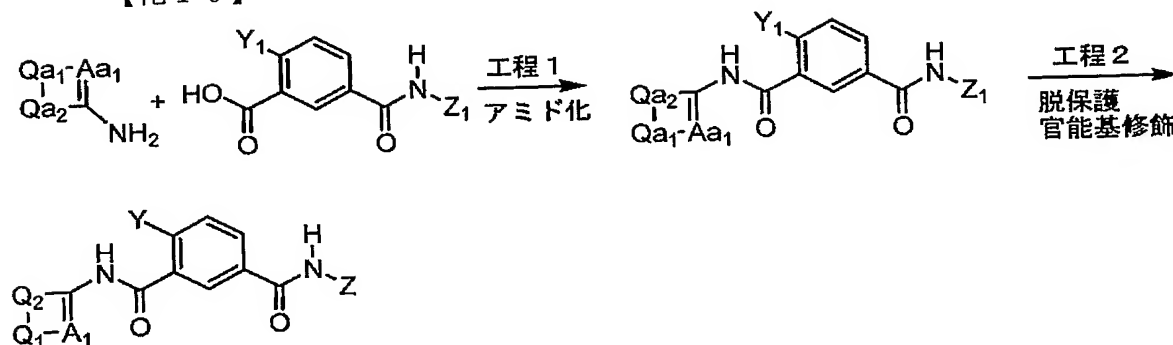
式中、 $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ は、式 (I I) において定義されたとおりであり、 $\text{Aa}_1$ 、 $\text{Qa}_1$ 、 $\text{Qa}_2$ 、 $\text{Y}_1$ および $\text{Z}_1$ はそれぞれ、式 (I I) の定義における $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ に変換されうる基を表す。 $\text{R}$ はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、tert-ブチル、などの $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を表す。なお工程 3 のアミド化においては、光学活性なアミン類を原料として用いることにより、光学活性な本発明化合物を得ることができる。

## 【0085】

## 製造方法 1-3

## 【0086】

## 【化10】



## 【0087】

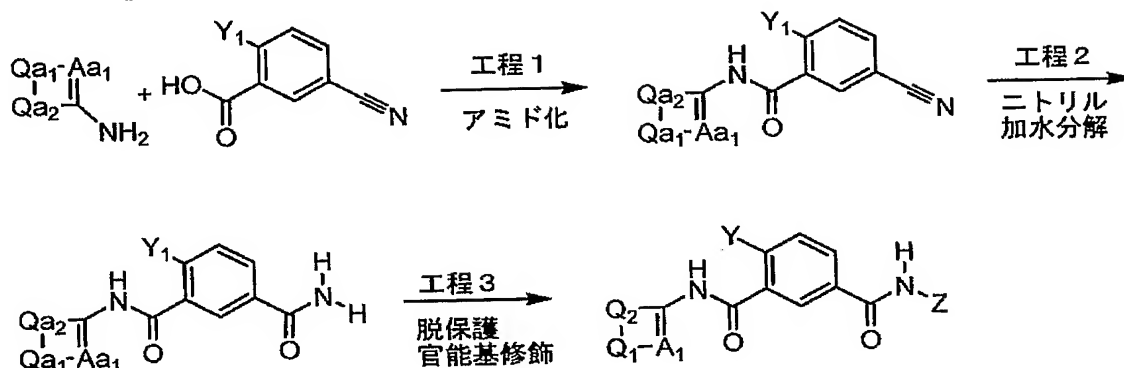
式中、 $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ は、式 (I I) において定義されたとおりであり、 $\text{Aa}_1$ 、 $\text{Qa}_1$ 、 $\text{Qa}_2$ 、 $\text{Y}_1$ および $\text{Z}_1$ はそれぞれ、式 (I I) の定義における $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ に変換されうる基を表す。

【0088】

製造方法 1-4

【0089】

【化11】



【0090】

式中、 $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ は、式 (I I) において定義されたとおりであり、 $Aa_1$ 、 $Qa_1$ 、 $Qa_2$ 、 $Y_1$  および  $Z_1$  はそれぞれ、式 (I I) の定義における  $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$  および  $Z$  と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$  および  $Z$  に変換されうる基を表す。

【0091】

工程 1 (アミド化1)

製造方法 1-1 工程 1 のアミド化と同様の条件を適用することができる。

工程 2 (ニトリル加水分解)

製造方法 1-1 工程 3 のニトリル加水分解と同様の条件を適用することができる。

【0092】

工程 3 (脱保護、官能基修飾)

製造方法 1-1 工程 4 の脱保護、官能基修飾と同様の条件を適用することができる。

製造方法 2

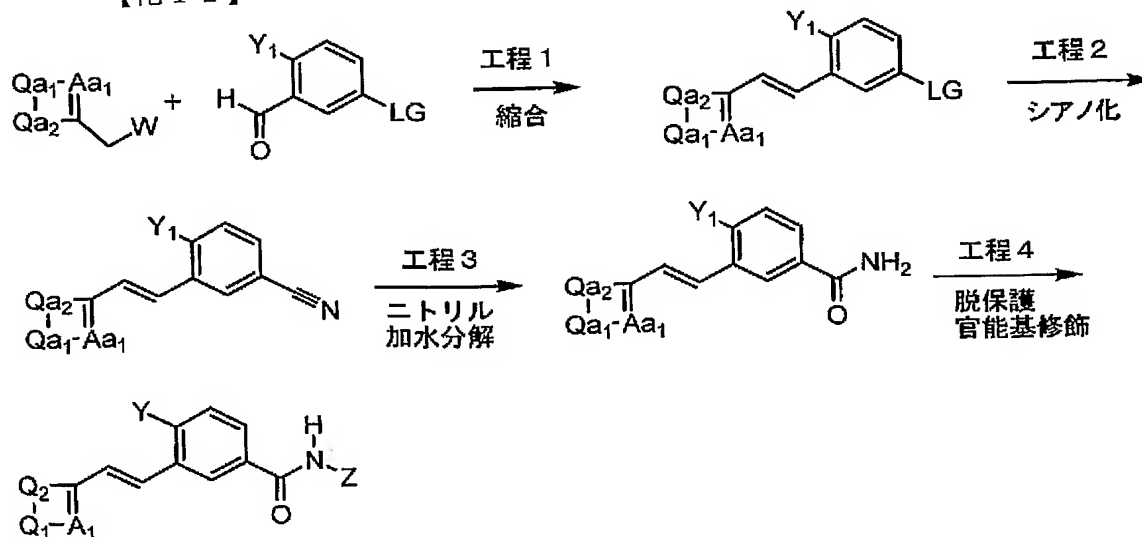
式 (I I) において  $L$  が  $-CH=CH-$  で表される化合物は、例えば、製造方法 2-1、2-2、2-3 および 2-4 に示す方法によって製造することができる。

【0093】

製造方法 2-1

【0094】

【化12】





## 【0095】

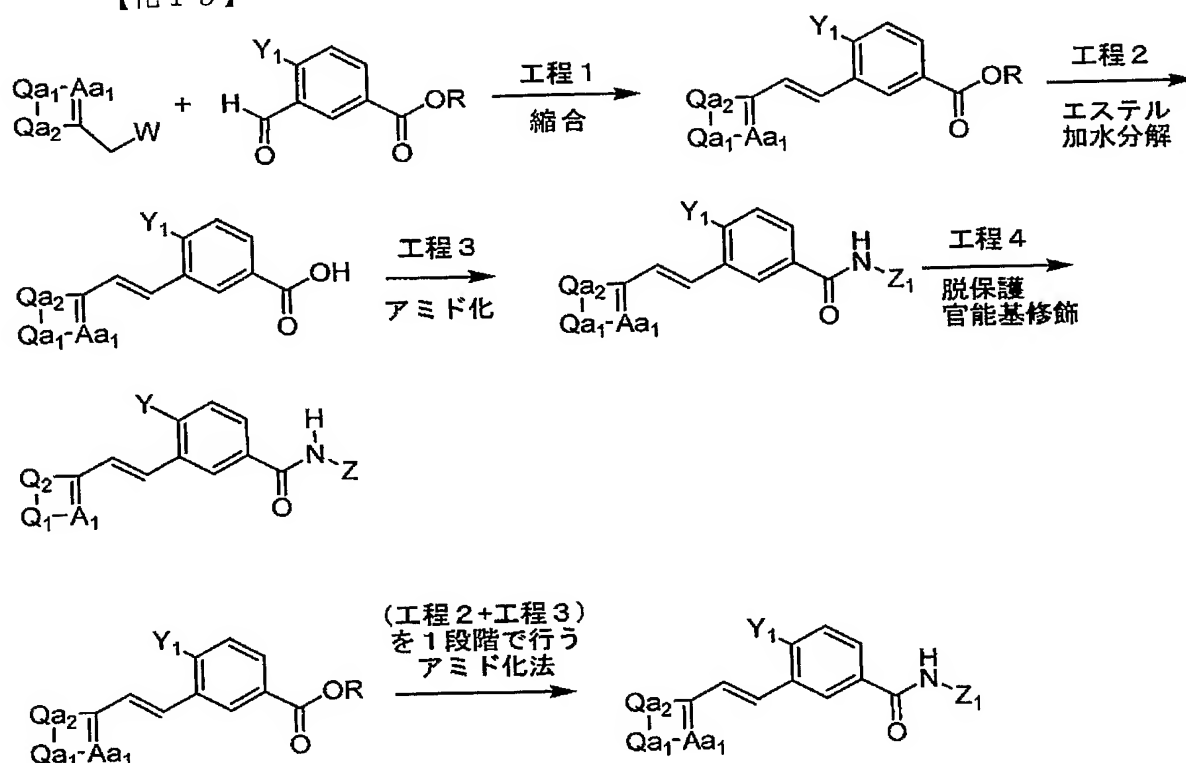
式中、 $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ は、式(I I)において定義されたとおりであり、 $Aa_1$ 、 $Qa_1$ 、 $Qa_2$ 、 $Y_1$ および $Z_1$ はそれぞれ、式(I I)の定義における $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ に変換されうる基を表す。 $LG$ はハロゲン、スルホネート等の当該反応に適用可能な脱離基を示す。 $W$ は $O$ 、 $O'$ —ジ—炭化水素—ホスホノ基、またはトリアリールホスホニウム基を表す。 $W$ がトリアリールホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。

## 【0096】

## 製造方法2-2

## 【0097】

## 【化13】



## 【0098】

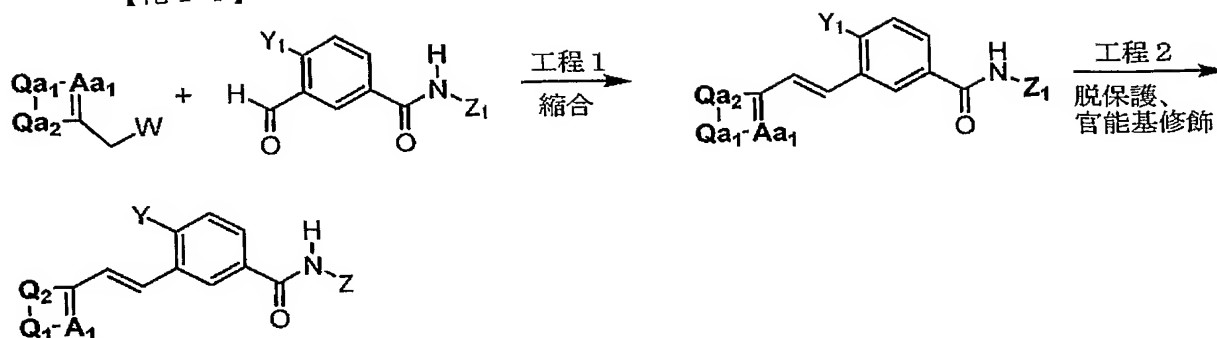
式中、 $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ は、式(I I)において定義されたとおりであり、 $Aa_1$ 、 $Qa_1$ 、 $Qa_2$ 、 $Y_1$ および $Z_1$ はそれぞれ、式(I I)の定義における $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ に変換されうる基を表す。 $R$ はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、などの $C_1-6$ アルキル基を表す。 $W$ は $O$ 、 $O'$ —ジ—炭化水素—ホスホノ基、またはトリアリールホスホニウム基を表す。 $W$ がトリアリールホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。なお、工程3のアミド化においては、光学活性なアミン類を原料として用いることにより、光学活性な本発明化合物を得ることができる。

## 【0099】

## 製造方法2-3

## 【0100】

## 【化14】



## 【0101】

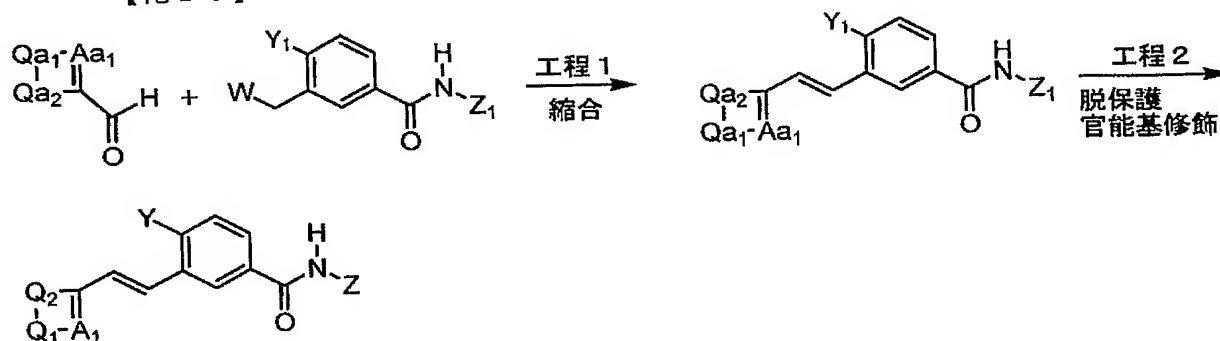
式中、 $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ は、式(II)において定義されたとおりであり、 $\text{Aa}_1$ 、 $\text{Qa}_1$ 、 $\text{Qa}_2$ 、 $\text{Y}_1$ および $\text{Z}_1$ はそれぞれ、式(II)の定義における $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ に変換されうる基を表す。 $\text{W}$ は $\text{O}$ 、 $\text{O}'$ —ジ—炭化水素—ホスホノ基、またはトリアリールホスホニウム基を表す。 $\text{W}$ がトリアリールホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。

## 【0102】

## 製造方法2-4

## 【0103】

## 【化15】



## 【0104】

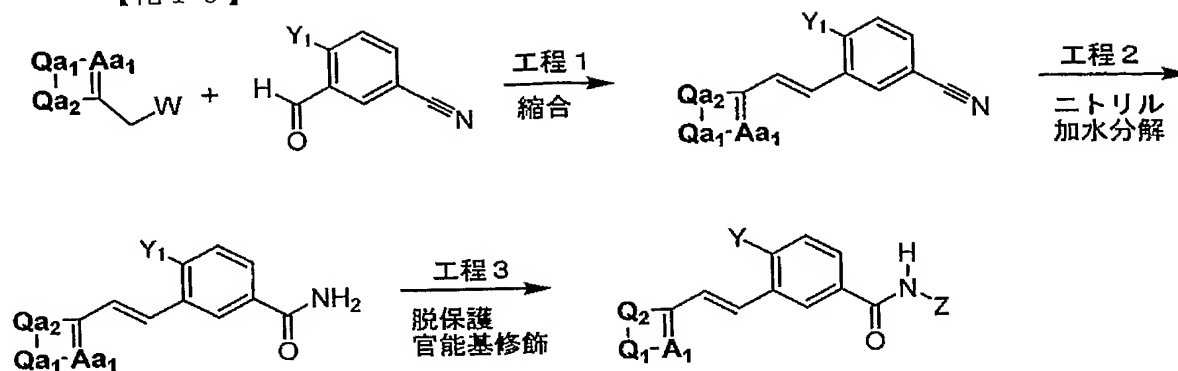
式中、 $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ は、式(II)において定義されたとおりであり、 $\text{Aa}_1$ 、 $\text{Qa}_1$ 、 $\text{Qa}_2$ 、 $\text{Y}_1$ および $\text{Z}_1$ はそれぞれ、式(II)の定義における $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $\text{A}_1$ 、 $\text{Q}_1$ 、 $\text{Q}_2$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ に変換されうる基を表す。 $\text{W}$ は $\text{O}$ 、 $\text{O}'$ —ジ—炭化水素—ホスホノ基、またはトリアリールホスホニウム基を表す。 $\text{W}$ がトリアリールホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。

## 【0105】

## 製造方法2-5

## 【0106】

## 【化16】



## 【0107】

式中、 $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ は、式(II)において定義されたとおりであり、 $A_{a1}$ 、 $Q_{a1}$ 、 $Q_{a2}$ 、 $Y_1$ および $Z_1$ はそれぞれ、式(II)の定義における $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $A_1$ 、 $Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Y$ および $Z$ に変換されうる基を表す。 $W$ は $O$ 、 $O'$ —ジ—炭化水素—ホスホノ基、またはトリアリールホスホニウム基を表す。 $W$ がトリアリールホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。

## 【0108】

## 製造方法3

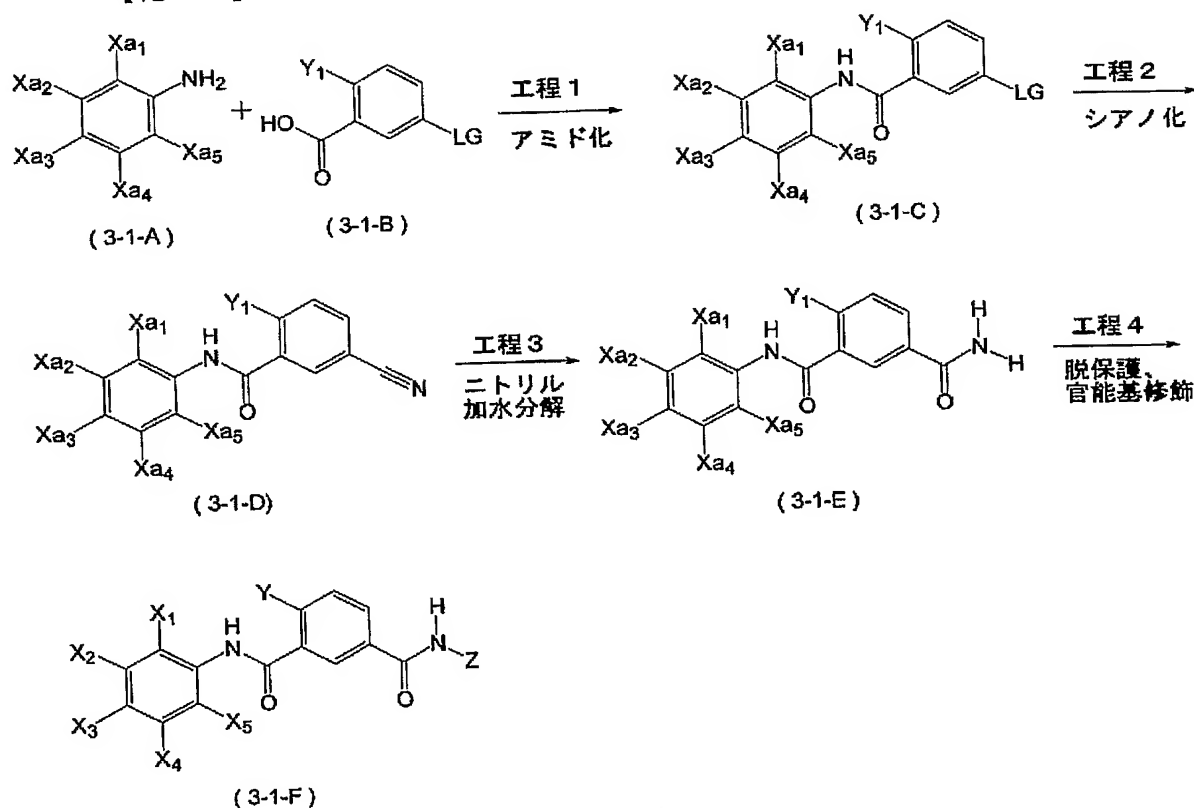
式(I)において $L$ が $-NH-C(O)-$ で表される化合物は、例えば、製造方法3-1、3-2または3-3に示す方法によって製造することができる。

## 【0109】

## 製造方法3-1

## 【0110】

## 【化17】



## 【0111】

式中、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ は、式(I)において定義されたとおりであり、 $X_{a1}$ 、 $X_{a2}$ 、 $X_{a3}$ 、 $X_{a4}$ 、 $X_{a5}$ 、 $Y_1$ および $Z_1$ はそれぞれ、式(I)の定義における $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ に変換されうる基を表す。 $LG$ はハロゲン、スルホネート等の当該反応に適用可能な脱離基を示す。

## 【0112】

## 工程1 (アミド化)

アニリン誘導体(3-1-A)と安息香酸誘導体(3-1-B)とを脱水縮合させることにより、アミド(3-1-C)を製造することができる。この反応は酸ハロゲン化剤または脱水縮合剤の存在下、活性エステル化剤の存在または非存在下、塩基の存在または非存在下、非プロトン性溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}$ ~ $180^{\circ}\text{C}$ の反応条件で行われる。

## 【0113】

酸ハロゲン化剤としては例えば塩化オキサリル、塩化チオニル等を挙げることができる。脱水縮合剤としては例えば高分子に担持されたカルボジイミド化合物、(例えば、 $N$ -シクロヘキシルカルボジイミド- $N'$ -プロピルオキシメチルポリスチレン( $PS$ -カルボジイミド)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド( $DCC$ )、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン( $EEDQ$ )、プロモートリス(ピロリジノ)-ホスホニウム=ヘキサフルオロホスファート( $PyBrOP$ )、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド( $EDC$ )、(ベンゾトリアゾールイルオキシ)トリピロリジノ-ホスホニウム=ヘキサフルオロホスファート( $PyBOP$ )などを挙げることができる。活性エステル化剤としては例えば $N$ -ヒドロキシベンゾトリアゾール( $HOBt$ )、炭酸ジ( $N$ -スクシンイミジル)、カルボニルジイミダゾトリアゾール( $HOBt$ )、炭酸ジ( $N$ -スクシンイミジル)、カルボニルジイミダゾール等を挙げることができる。塩基としては例えばトリエチルアミン、 $N$ , $N$ -ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン( $DBU$ )等を挙げることができる。非プロトン性溶媒としては例えばホルムアミドもしくは $N$ , $N$ -ジメチルホルムアミドなどのカルボン酸アミド、例えばジクロロメタン、四塩化炭素もしくはクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素、例えばアセトンなどのケトン、例えばテトラヒドロフランもしくはジオキサンなどの環状エーテル、例えば酢酸エチルなどのエステル、または例えばアセトニトリルなどのニトリル、またはそれらの混合物を挙げることができる。

## 【0114】

## 工程2 (シアノ化)

式中、 $LG$ はハロゲン原子、スルホネート等の当該反応に適用可能な脱離基を示す。ベンゼン環上に脱離基を持つ化合物のシアノ化は、例えば $Synthetic\ Communication$ , 887-90, 24(6), (1994). 記載の方法を適宜適用して行うことができる。具体的には、化合物(3-1-C)を反応に不活性な溶媒中、例えば $N$ , $N$ -ジメチルホルムアミド中、触媒量のパラジウム錯体、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムの存在下、金属シアニド、例えばシアン化亜鉛と作用させることにより、対応するシアノ化体(3-1-D)を得ることができる。

## 【0115】

## 工程3 (ニトリル加水分解)

ニトリル基のアミドへの加水分解は、例えば過酸化水素と無機塩基を用いる方法(例えば $Org.\ Syn.\ Coll.$ , vol. 2, 586-588(1943). や $J.\ Med.\ Chem.$ , 43, 873-882(2000). など)、無機塩基の存在下、脂肪族アルコールあるいはジメチルスルホキシド中で行う方法(例えば特開2000-86610や特開2001-39936など)、あるいは酸の存在下加水分解する方法(特開平6-239810など)などが挙げられ、これらに記載の方法を適宜適用して行うことができる。好ましくは、無機塩基例えば炭酸カリウム存在下過酸化水素水を用いてアミド(3

—1—E)へと変換する方法である。反応溶媒はジメチルスルホキシドなどを用いることができる。反応時間は約10分から約30時間である。反応温度は約10℃から約100℃の温度範囲である。

【0116】

工程4 (脱保護、官能基修飾)

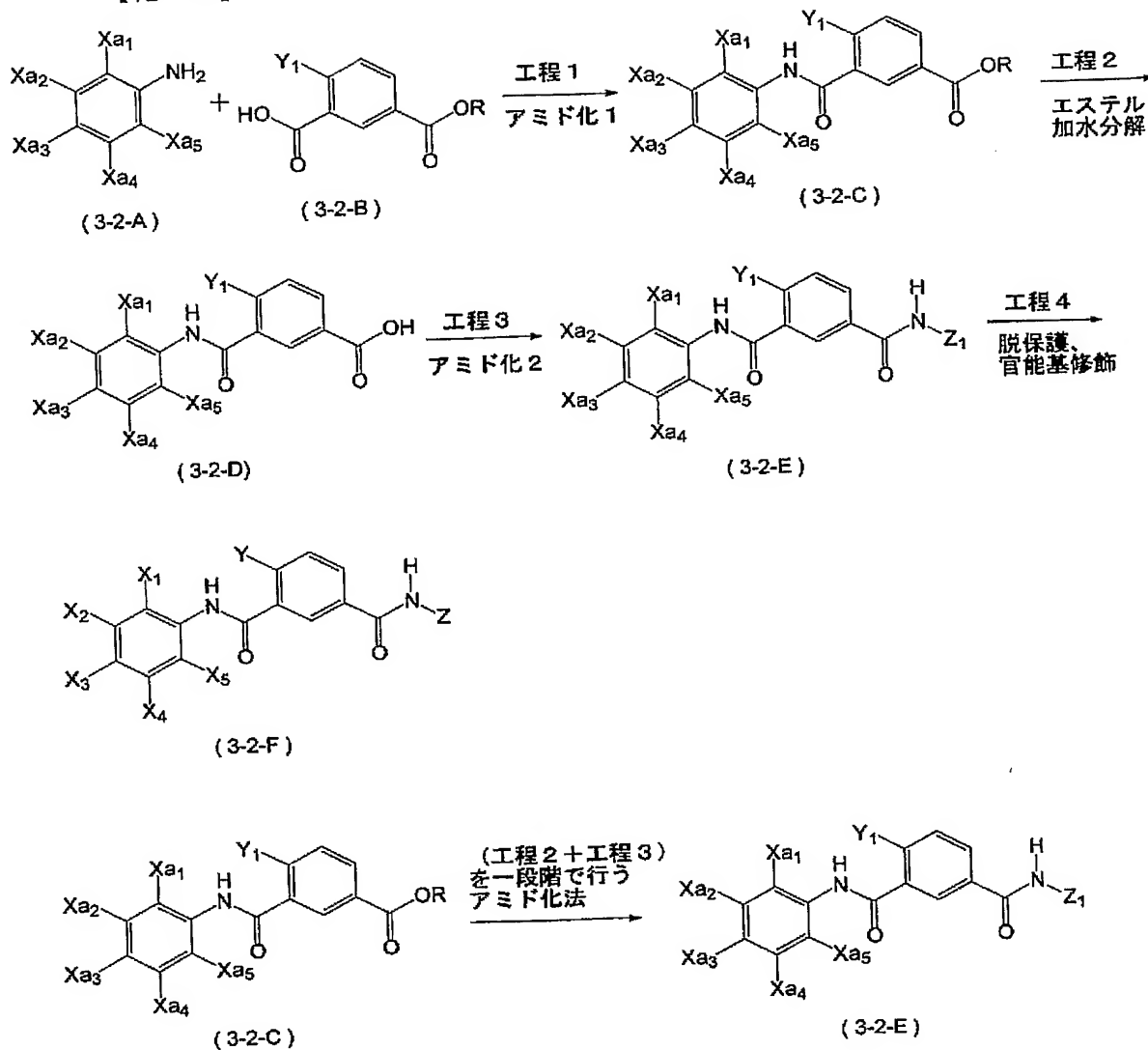
アミド(3-1-E)が保護基を有する場合、および/または官能基修飾が可能な置換基(例えば、水酸基、アミノ基、ハロゲン、カルボキシ基、カルボニル基、ニトロ基、シアノ基、炭素-炭素不飽和結合、など)を有する場合、この工程で脱保護反応および/または官能基修飾をおこなうことにより最終目的物である化合物(3-1-F)を製造することができる。当該反応は、種々の公知の方法を用いることができ、保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第2版, John Wiley & Sons 1991)」に記載の方法により実施した。官能基修飾反応としては、例えば「Smith and March, "March's Advanced Organic Chemistry" (第5版, John Wiley & Sons 2001)」あるいは「Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers, Inc. 1989)」に記載の方法により実施した。

【0117】

製造方法3-2

【0118】

## 【化18】



## 【0119】

式中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$  および  $Z$  は、式 (I) において定義されたとおりであり、 $Xa_1$ 、 $Xa_2$ 、 $Xa_3$ 、 $Xa_4$ 、 $Xa_5$ 、 $Y_1$  および  $Z_1$  はそれぞれ、式 (I) の定義における  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$  および  $Z$  と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$  および  $Z$  に変換されうる基を表す。 $R$  はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、tert-ブチル、などの  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。

## 【0120】

## 工程 1 (アミド化 1)

製造方法 3-1 工程 1 のアミド化と同様の条件を適用することができる。

## 工程 2 (エステル加水分解)

エステル基の加水分解は、水性、例えばアルコール系溶媒中、無機塩基の存在下で加水分解する方法 (例えば、Corey, E. J.; Szekely, I.; Shiner, C. S. *Tetrahedron Lett.* 3529, 1977)、あるいは酸の存在下加水分解する方法 (例えば、Bryan, D. B.; Hall, R. F.; Holden, K. G. Fuffman, W. F.; Gleason, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 2353) などが挙げられ、これらに記載の方法を適宜適用して行うことができる。好ましくは、エタノールなどのアルコール溶媒中、水酸化カリウムあるいは水酸化ナトリウムなどの水溶液を用いて加水分解する方法である。反応時間

は約10分から約30時間で、好ましくは約30分から約3時間である。反応温度0℃～溶媒沸点の温度範囲で、好ましくは約80℃～100℃である。

#### 【0121】

##### 工程3（アミド化2）

種々のアミン類、例えばアンモニア、ヒドラジン、モノ置換アミン、置換ヒドラジン類などと安息香酸誘導体（3-2-D）とを脱水縮合させることにより、アミド（3-2-E）を製造することができる。この反応は酸ハロゲン化剤または脱水縮合剤の存在下、活性エステル化剤の存在または非存在下、塩基の存在または非存在下、非プロトン性溶媒中、0℃～180℃の反応条件で行われる。また、光学活性なアミン類を原料として用いることにより、光学活性な本発明化合物を得ることができる。

#### 【0122】

酸ハロゲン化剤としては例えば塩化オキサリル、塩化チオニル等を挙げることができる。脱水縮合剤としては例えば高分子に担持されたカルボジイミド化合物（例えば、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン（PS-カルボジイミド））、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン（EEDQ）、プロモートリス（ピロリジノ）-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート（PyBrOP）、1-エチル-3-（3'-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDC）、（ベンゾトリアゾールイルオキシ）トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート（PyBO P）などを挙げることができる。活性エステル化剤としては例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、炭酸ジ（N-スクシンイミジル）、カルボニルジイミダゾール等を挙げることができる。塩基としては例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）等を挙げることができる。非プロトン性溶媒としては例えばホルムアミドもしくはN,N-ジメチルホルムアミドなどのカルボン酸アミド、例えばジクロロメタン、四塩化炭素もしくはクロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素、例えばアセトンなどのケトン、例えばテトラヒドロフランもしくはジオキサンなどの環状エーテル、例えば酢酸エチルなどのエステル、または例えばアセトニトリルなどのニトリル、またはそれらの混合物を挙げることができる。

#### 【0123】

##### （工程2+工程3）を一段階で行うアミド化法

工程1で得られる安息香酸誘導体エステル誘導体（3-2-C）は、工程2のエステル加水分解を経ることなくアミド（3-2-E）に変換できる。すなわち、この反応は、安息香酸誘導体エステル誘導体にルイス酸等の活性化剤の共存下、あるいは非共存下、種々のアミン類、例えばアンモニア、脂肪族アミンと非プロトン性あるいはプロトン性溶媒中、0℃～180℃の反応条件で、常圧、あるいは加圧下で行われる。

#### 【0124】

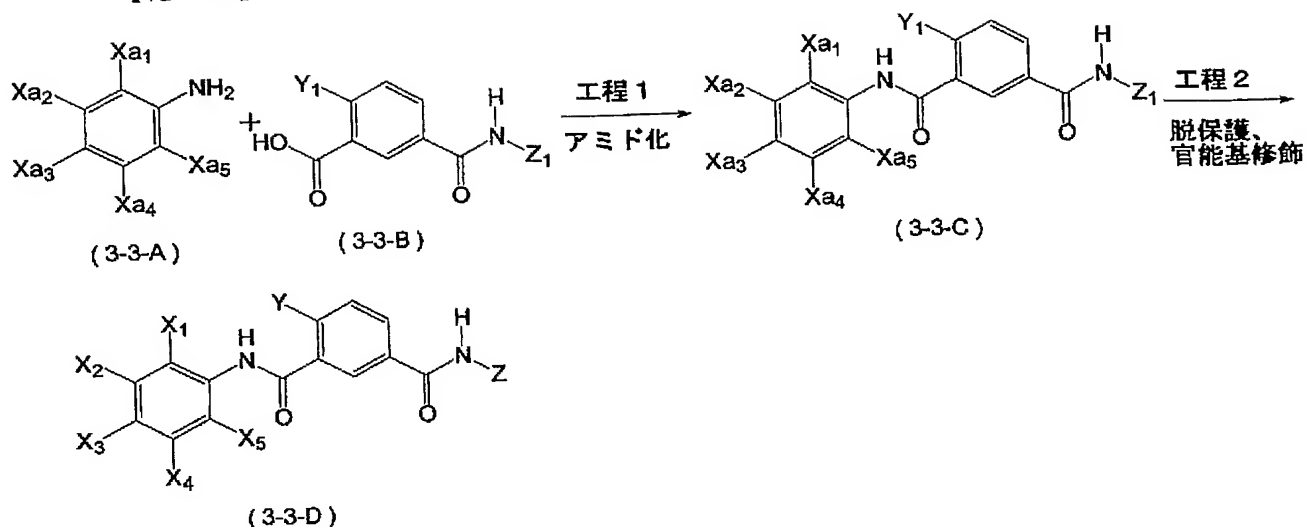
##### 工程4（脱保護、官能基修飾）

製造方法3-1工程4の脱保護、官能基修飾と同様の条件を適用することができる。

##### 製造方法3-3

#### 【0125】

## 【化19】



## 【0126】

式中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ は、式(I)において定義されたとおりであり、 $X_{a1}$ 、 $X_{a2}$ 、 $X_{a3}$ 、 $X_{a4}$ 、 $X_{a5}$ 、 $Y_1$ および $Z_1$ はそれぞれ、式(I)の定義における $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ に変換されうる基を表す。

## 【0127】

工程1 (アミド化)

製造方法3-1工程1のアミド化と同様の条件を適用することができる。

工程2 (脱保護、官能基修飾)

製造方法3-1工程4の脱保護、官能基修飾と同様の条件を適用することができる。

## 【0128】

製造方法4

式(I)において $L$ が $-\text{CH}=\text{CH}-$ で表される化合物は、例えば、製造方法4-1、4-2および4-3に示す方法によって製造することができる。

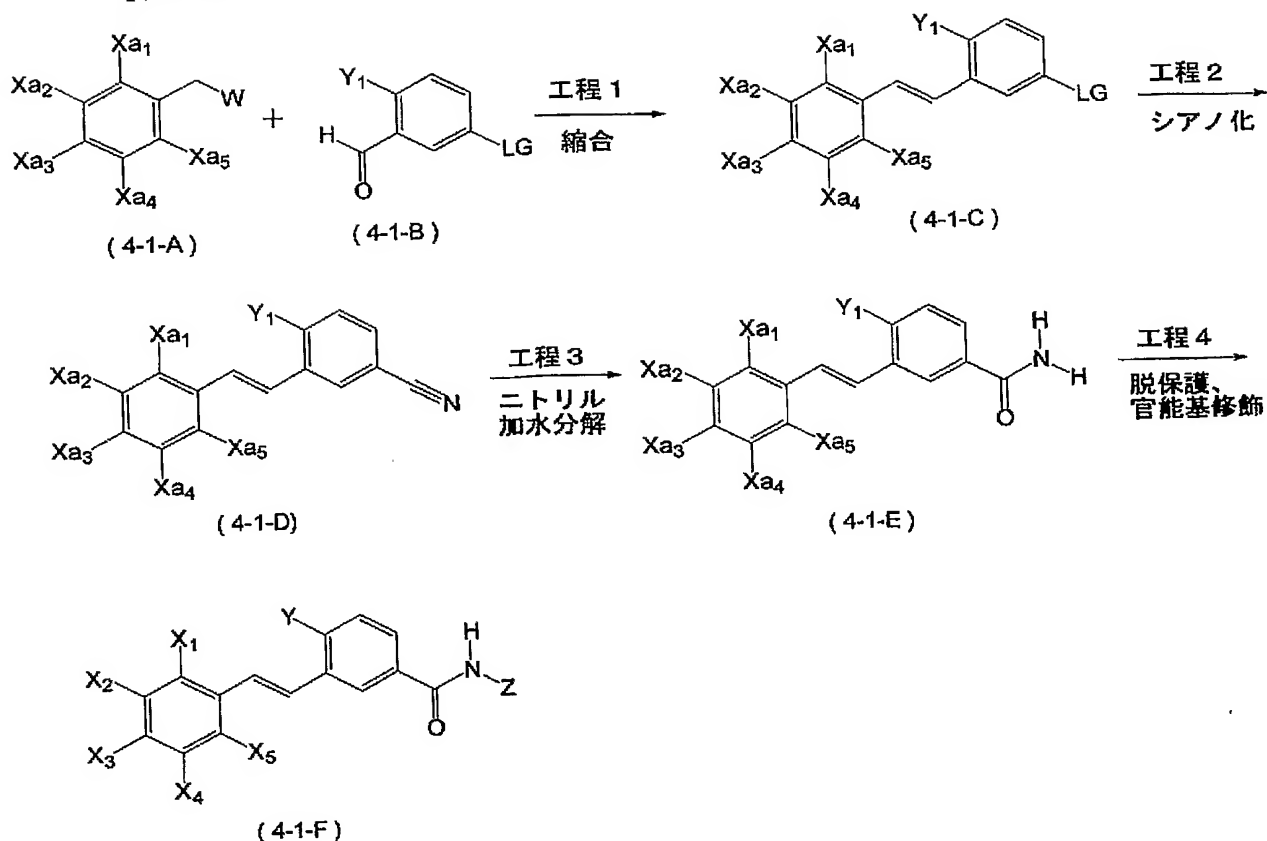
## 【0129】

製造方法4-1

## 【0130】



## 【化20】



## 【0131】

式中 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ は、式(I)において定義されたとおりであり、 $Xa_1$ 、 $Xa_2$ 、 $Xa_3$ 、 $Xa_4$ 、 $Xa_5$ 、 $Y_1$ および $Z_1$ はそれぞれ、式(I)の定義における $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$ および $Z$ に変換されうる基を表す。 $LG$ はハロゲン、スルホネート等の当該反応に適用可能な脱離基を示す。 $W$ は $O$ 、 $O'$ —ジ—炭化水素—ホスホノ基、またはトリアリールホスホニウム基を表す。 $W$ がトリアリールホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。

## 【0132】

## 工程1 (縮合)

リン化合物(4-1-A)とアルデヒド(4-1-B)を脱水縮合させることにより、目的とするスチルベン誘導体(4-1-C)を製造することができる。この反応は、塩基存在下、溶媒中で $-78^{\circ}\text{C}$ ~溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、あるいは $N$ 、 $N$ -ジイソプロピルエチルアミン、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、 $n$ -ブチルリチウム、ナトリウムアミド等の有機塩基が挙げられ、好ましくは水素化ナトリウム、リチウムイソプロピルアミド、またはリチウムヘキサメチルジシラジドを挙げることができる。溶媒としては、非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、メタノール、エタノール、トルエン、 $n$ -ヘキサン、ジメチルホルムアミド、などが挙げられテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルが好ましい。

## 【0133】

## 工程2 (シアノ化)

製造方法3-1工程2のシアノ化と同様の条件を適用することができる。

## 工程 3 (ニトリル加水分解)

製造方法 3-1 工程 3 のニトリル加水分解と同様の条件を適用することができる。

【0134】

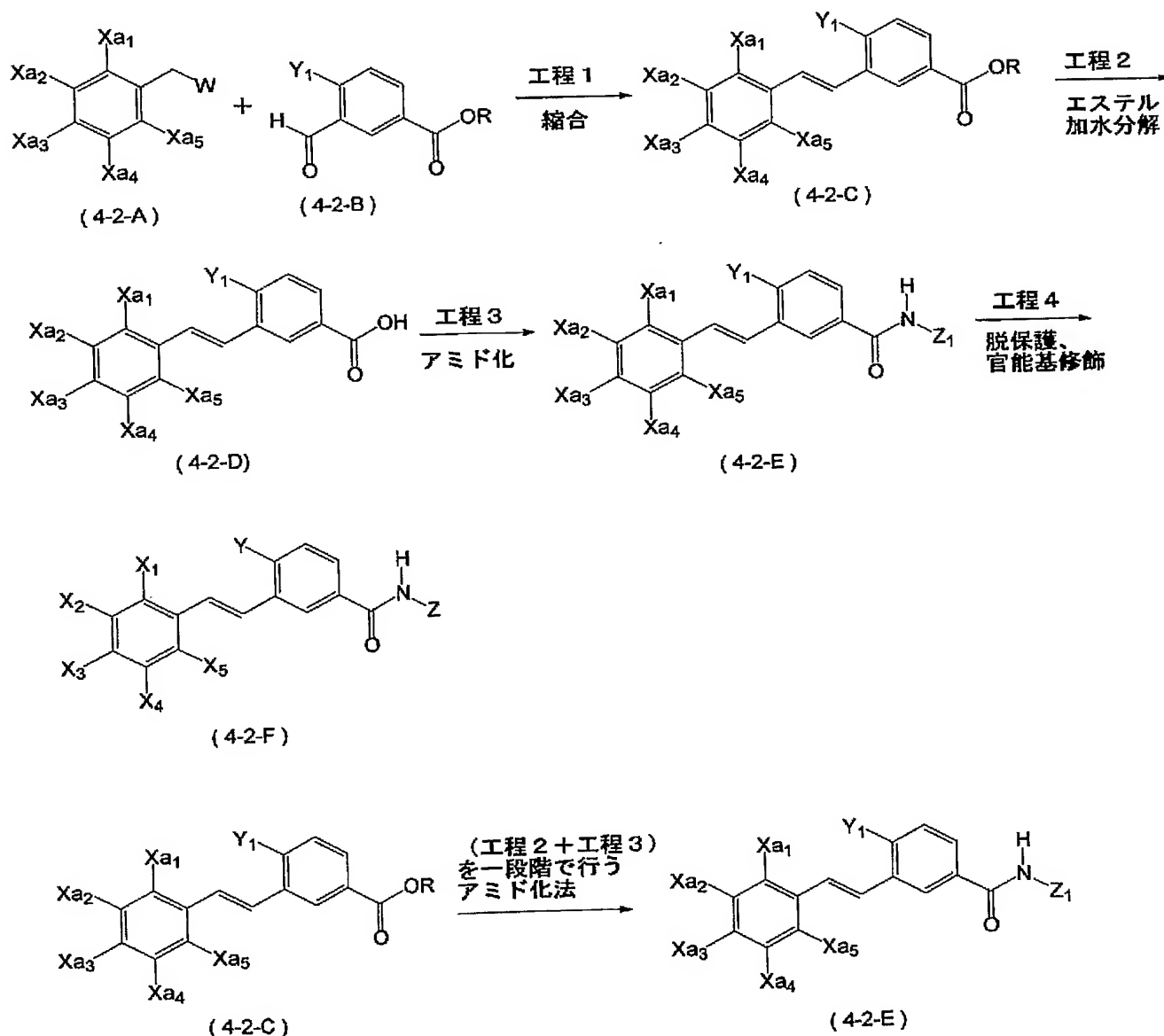
## 工程 4 (脱保護、官能基修飾)

製造方法 3-1 工程 4 の脱保護、官能基修飾と同様の条件を適用することができる。

## 製造方法 4-2

【0135】

【化 21】



【0136】

式中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$  および  $Z$  は、式 (I) において定義されたとおりであり、 $X_{a1}$ 、 $X_{a2}$ 、 $X_{a3}$ 、 $X_{a4}$ 、 $X_{a5}$ 、 $Y_1$  および  $Z_1$  はそれぞれ、式 (I) の定義における  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$  および  $Z$  と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$  および  $Z$  に変換されうる基を表す。R はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、イソプロピル、tert-ブチル、などの  $C_{1-6}$  アルキル基を表す。W は O、O'-ジ炭化水素-ホスホノ基、またはトリアリールホスホニウム基を表す。W がトリアリールホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。

【0137】

## 工程 1 (縮合)

製造方法 4-1 工程 1 の縮合と同様の条件を適用することができる。

## 工程 2 (エステル加水分解)

製造方法 3-2 工程 2 のエステル加水分解と同様の条件を適用することができる。

## 【0138】

## 工程 3 (アミド化)

製造方法 3-2 工程 3 のアミド化と同様の条件を適用することができる。なお、光学活性なアミン類を原料として用いることにより、光学活性な本発明化合物を得ることができる。

## 【0139】

(工程 2 + 工程 3) を一段階で行うアミド化法

工程 1 で得られる安息香酸誘導体エステル誘導体は工程 2 エステル加水分解を経ることなくアミドに変換できる。すなわち、この反応は、安息香酸誘導体エステル誘導体にルイス酸等の活性化剤の共存下、あるいは非共存下、種々のアミン類、例えばアンモニア、脂肪族アミンと非プロトン性あるいはプロトン性溶媒中、0℃～180℃の反応条件で、常圧、あるいは加圧下で行われる。

## 【0140】

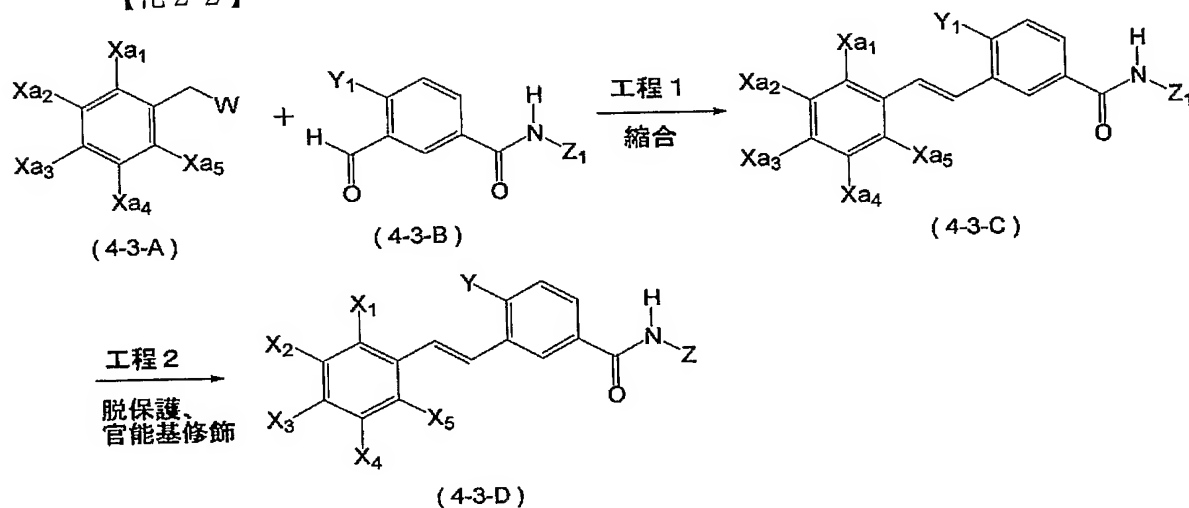
## 工程 4 (脱保護、官能基修飾)

製造方法 3-1 工程 4 の脱保護、官能基修飾と同様の条件を適用することができる。

## 製造方法 4-3

## 【0141】

## 【化 2 2】



## 【0142】

式中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$  および  $Z$  は、式 (I) において定義されたとおりであり、 $X_{a1}$ 、 $X_{a2}$ 、 $X_{a3}$ 、 $X_{a4}$ 、 $X_{a5}$ 、 $Y_1$  および  $Z_1$  はそれぞれ、式 (I) の定義における中  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$  および  $Z$  と同じ定義を有し、または官能基修飾あるいは脱保護によって、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $Y$  および  $Z$  に変換されうる基を表す。 $W$  は  $O$ 、 $O'$  - ジー炭化水素 - ホスホノ基、またはトリアリールホスホニウム基を表す。 $W$  がトリアリールホスホニウム基を表すときは、ホスホニウム部分のフェニル基の一部が高分子化されていてもよい。

## 【0143】

## 工程 1 (縮合)

製造方法 4-1 工程 1 の縮合と同様の条件を適用することができる。

## 工程 2 (脱保護、官能基修飾)

製造方法 3-1 工程 4 の脱保護、官能基修飾と同様の条件を適用することができる。

## 【0144】

## 原料化合物の合成

本発明化合物の原料化合物の一部は新規化合物であり、これらの化合物は公知の原料化合物と同様に、あるいは当業者に公知の方法を用いて容易に合成できる。なお、製造方法1-2、2-2、3-2および4-2などにおけるアミド化工程で、原料として用いることができるアミンの例としては、2, 4-ジヒドロキシブチルアミン、2, 3, 4-トリヒドロキシブチルアミン、2, 3-ジヒドロキシプロピルアミン、2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミン、1-メトキシメチルプロピルアミンから選択されるアミンの光学活性体が挙げられる。

## 【0145】

以上、本発明に係る式(I)および式(II)の化合物の製造方法の一例を示したが、上述の反応工程に示した目的化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

## 【0146】

本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、式(I)および式(II)で表される化合物の全ての立体異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー(シス及びトランス幾何異性体を含む。))、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。例えば、本発明の化合物は、式(I)および式(II)のZは1以上の不斉点を有していてもよく、本発明には、そのような化合物のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマーが含まれる。

## 【0147】

また本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、いくつかの互変異性形態、例えばエノール及びイミン形態、ケト及びエナミン形態、並びにそれらの混合物で存在することができる。互変異性体は、溶液中で、互変異性セットの混合物として存在する。固体の形態では、通常、一方の互変異性体が優勢である。一方の互変異性体を記載することがあるが、本発明には、本発明の化合物の全ての互変異性体が含まれる。

## 【0148】

本発明に係る化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

## 【0149】

また、本発明に係る化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、優れた血管新生阻害作用を有し、体内における安定性および水に対する溶解性に優れ、増殖性疾患の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。また、本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、膵臓癌、肝臓癌、子宮癌、脳癌、前立腺癌、急性白血病、および胃癌のような種々の癌などの疾患の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。さらに本発明の化合物は、固形癌の浸潤・転移の予防剤または治療剤(特に治療剤)として有用である。さらに本発明の化合物は、血管新生と関連するその他の疾患、例えばアルツハイマー病およびHIV感染症の予防剤または治療剤としても有効である。

## 【0150】

これらの方法は、開示した本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物の医薬的に有効な量を、このような治療を必要とするかまたはこのような疾患または状態にかかった患者に投与する工程を包含する。

## 【0151】

本発明の医薬組成物を、血管新生阻害剤、増殖性疾患の治療剤又は予防剤として使用する場合、その投与方法は、経口的、直腸的、非経口的(静脈内的、筋肉内的、皮下的)、槽内的、腔内的、腹腔内的、膀胱内的、局所的(点滴、散剤、軟膏、ゲルまたはクリーム

) 投与および吸入(口腔内または鼻スプレー)などが挙げられる。その投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性および非水性の経口用溶液および懸濁液、および個々の投与量に小分けするのに適応した容器に充填した非経口用溶液が挙げられる。また投与形態は、皮下移植のような調節された放出処方物を包含する種々の投与方法に適応させることもできる。

#### 【0152】

上記の製剤は、賦形剤、滑沢剤(コーティング剤)、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

例えば、賦形剤としては、デンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。

#### 【0153】

コーティング剤としては、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。

#### 【0154】

結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。

崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

#### 【0155】

安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェエノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及びソルビン酸を挙げることができる。

#### 【0156】

矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

また、液剤を製造するための溶媒としては、エタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水等を使用することができる。

#### 【0157】

界面活性剤又は乳化剤としては、例えば、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシシル40、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

本発明の医薬組成物を、血管新生阻害剤、あるいは増殖性疾患の治療剤若しくは予防剤として使用する場合、本発明の化合物又はその医薬的に許容されうる塩の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なる。例えば、患者(温血動物、特に人間)に対して、一般に有効な量は、有効成分(式(I)または式(II))で表される本発明の化合物)として、経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.1~1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり1~300mgであり、一日当たりの使用量は、普通の体重の成人患者に対しては、好ましくは10~800mgの範囲にある。非経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.1~1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり10~800mgである。これを1日1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

#### [発明の効果]

#### 【0158】

本発明により、既存のNF- $\kappa$ B阻害効果およびKDRのチロシンキナーゼ活性阻害などとは異なる作用機序による、高い血管新生阻害活性を有するベンズアミド化合物が提供される。また本発明により、病的血管新生を伴う疾患、例えば癌、癌転移に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物が提供される。

## 【実施例】

## 【0159】

以下、本発明を実施例によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

なお、NMR解析はJEOL社製JNM-EX270 (270MHz) あるいは同社製JNM-GSX400 (400MHz) を用いて行ない、NMRデータは、ppm (parts per million) ( $\delta$ ) で示し、サンプル溶媒からのデューテリウムロック信号を参照した。質量スペクトルデータは、JEOL社製JMS-DX303あるいは同社製JMS-SX/SX102Aを用いて得た。また高速液体クロマトグラフィーを備えた質量スペクトルデータは、Waters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス (micromass社製ZMD) あるいはAgilent Technologies社製Agilent 1100勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス (Finnigan社製Navigator) を用いて得た。高速液体クロマトグラフィーの条件は、下記のいずれかを用いた。

## 【0160】

高速液体クロマトグラフィーの条件1

装置: Waters社製996-600E;

カラム: Combi ODS (ODS,  $5\mu\text{m}$ , 4.6mm I. D. x 50mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL (ODS,  $5\mu\text{m}$ , 4.6mm I. D. x 50mm, ナカライテスク社製)、あるいはInertsil C18 (ODS,  $5\mu\text{m}$ , 4.6mm I. D. x 50mm, GLサイエンス社製);

移動相: 0.05%トリフルオロ酢酸を含有する水 (A) 及び0.05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル (B);

溶出法: 10%Bから95%B (3.5分)、95%Bから10%B (1分)、10%Bで保持 (0.5分) のステップワイズな溶媒勾配溶出;

流速: 4.0mL/分。

## 【0161】

高速液体クロマトグラフィーの条件2

装置: Waters社製996-600E;

カラム: Combi ODS (ODS,  $5\mu\text{m}$ , 4.6mm I. D. x 50mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL (ODS,  $5\mu\text{m}$ , 4.6mm I. D. x 50mm, ナカライテスク社製)、あるいはInertsil C18 (ODS,  $5\mu\text{m}$ , 4.6mm I. D. x 50mm, GLサイエンス社製);

移動相: 0.05%トリフルオロ酢酸を含有する水 (A) 及び0.05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル (B);

溶出法: 30%Bから35%B (0.2分)、35%Bから98%B (3.3分)、98%Bから30%B (1分)、30%Bで保持 (0.5分) のステップワイズな溶媒勾配溶出;

流速: 4.0mL/分。

## 【0162】

高速液体クロマトグラフィーの条件3

装置: Agilent Technologies社製Agilent 1100;

カラム: Combi ODS (ODS,  $5\mu\text{m}$ , 4.6mm I. D. x 50mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL (ODS,  $5\mu\text{m}$ , 4.6mm I. D. x 50mm, ナカライテスク社製)、あるいはInertsil C18 (ODS,  $5\mu\text{m}$ , 4.6mm I. D. x 50mm, GLサイエンス社製);

移動相: 0.05%トリフルオロ酢酸を含有する水 (A) 及び0.05%トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル (B);

溶出法: 10%Bから95%B (3.5分)、95%Bで保持 (1分)、95%Bから10%B (0.5分) のステップワイズな溶媒勾配溶出;

流速: 2.0 mL/分。

【0163】

高速液体クロマトグラフィーの条件 4

装置: Agilent Technologies 社製 Agilent 1100;

カラム: Combi ODS (ODS, 5  $\mu$ m, 4.6 mm I. D. x 50 mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL (ODS, 5  $\mu$ m, 4.6 mm I. D. x 50 mm, ナカライテスク社製)、あるいは Inertsil C18 (ODS, 5  $\mu$ m, 4.6 mm I. D. x 50 mm, GLサイエンス社製);

移動相: 0.05% トリフルオロ酢酸を含有する水 (A) 及び 0.05% トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル (B);

溶出法: 10%B から 30%B (0.5 分)、30%B から 98%B (3.5 分)、98%B で保持 (1 分)、98%B から 10%B (1 分) のステップワイズな溶媒勾配溶出;

流速: 2.0 mL/分。

【0164】

高速液体クロマトグラフィーの条件 5

装置: Waters 社製 996-600E;

カラム: Combi ODS (ODS, 5  $\mu$ m, 4.6 mm I. D. x 50 mm, 和光純薬工業社製)、COSMOSIL (ODS, 5  $\mu$ m, 4.6 mm I. D. x 50 mm, ナカライテスク社製)、あるいは Inertsil C18 (ODS, 5  $\mu$ m, 4.6 mm I. D. x 50 mm, GLサイエンス社製);

移動相: 0.05% トリフルオロ酢酸を含有する水 (A) 及び 0.05% トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル (B);

溶出法: 1%B から 95%B (3.5 分)、95%B から 1%B (1 分)、1%B で保持 (0.5 分) のステップワイズな溶媒勾配溶出;

流速: 4.0 mL/分。

【0165】

Waters 社製 996-600E 勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス (micromass 社製 ZMD) による化合物の精製は以下の条件で、質量分析計からの信号検知で行った。

【0166】

カラム: Combi ODS (ODS, 5  $\mu$ m, 28 mm I. D. x 50 mm, 和光純薬工業社製);

移動相: 0.05% トリフルオロ酢酸を含有する水 (A) 及び 0.05% トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル (B);

溶出法: 10%B で保持 (0.5 分)、10%B から 95%B (7.5 分)、95%B で保持 (0.5 分)、95%B から 10%B (1.5 分) のステップワイズな溶媒勾配溶出;

流速: 35 mL/分。

【0167】

市販の試薬は更に精製することなく用いた。室温とは 20~25℃ 程度の範囲をいう。全ての非水性反応は窒素あるいはアルゴン雰囲気下で実施した。減圧下での濃縮あるいは溶媒留去とは、ロータリーエバポレータを用いたことを意味する。

【0168】

化合物の調製において、必要に応じ保護基により官能基を保護し、標的分子を調製した後、前記保護基は除去した。保護基の選択および脱着操作は、例えば、[Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第2版, John Wiley & Sons 1991)] に記載の方法により実施した。

【0169】

また、実施例において生成物中のアミノ基の存在を確認するために行った Kaiser テストは、J. M. Stewart、J. D. Young 著、Solid Phase Peptide Synthesis、第2版、第105頁 (Pierce Chemical Company、1984年) の記載の手順に従って行った。

【0170】

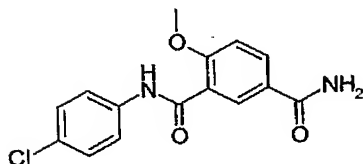
【実施例 1-1-1】

3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタリド (化合物 1-1-1)

の製造

【0171】

【化23】



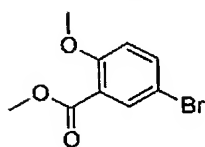
【0172】

工程 A

5-ブロモ-2-メトキシ安息香酸メチルの調製 (CAS登録番号: 7120-41-4)

【0173】

【化24】



【0174】

5-ブロモ-2-ヒドロキシ安息香酸 25 g と炭酸カリウム 40 g をアセトン 300 mL に懸濁させた。この懸濁液に硫酸ジメチル 28 mL を加え、加熱還流下 19 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、不溶物をろ別、酢酸エチルで洗浄した。ろ液および洗液をあわせ、アセトンおよび酢酸エチルを減圧下留去し、得られた残留物を酢酸エチル 300 mL に溶解した。この溶液に 300 mL の水を加え、有機層を分離した後、水層は酢酸エチル 200 mL で抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去し、5-ブロモ-2-メトキシ安息香酸メチル 30 g を得た。

【0175】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.89 (3H, s), 6.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  $2.9\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ )。

【0176】

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  245、247 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 3.18 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

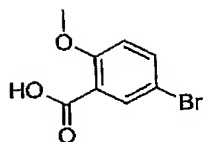
工程 B

5-ブロモ-N-2-メトキシ安息香酸の調製 (CAS登録番号: 2476-35-9)

【0177】



## 【化25】



## 【0178】

工程Aで得られた5-ブロモ-N-2-メトキシ安息香酸メチル14.7gをメタノール100mLに溶解した。この溶液に20%水酸化カリウム水溶液を40mL加え、80℃で2時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却した後、濃塩酸11mLを用いpHを約3に調整した。析出物はろ別、水で洗浄後、五酸化二リン上減圧下乾燥し、5-ブロモ-N-2-メトキシ安息香酸10.9g(85%)を得た。

## 【0179】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.81 (3H, s), 7.11 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2.6Hz), 7.72 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 12.94 (1H, bs)。

## 【0180】

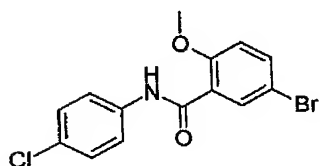
ESI (LC/MSポジティブモード)  $m/z$  231、233 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.66分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

## 工程C

5-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミドの調製

## 【0181】

## 【化26】



## 【0182】

工程Bで得られた5-ブロモ-N-2-メトキシ安息香酸20gとN,N-ジメチルホルムアミド0.34mLをジクロロメタン380mLに溶解し、0℃に冷却した。この溶液に二塩化オキサリル11.3mLを少しずつ加え、0℃で30分攪拌した後室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下留去し乾燥することにより得られた淡黄色固体を、4-クロロアニリン11.1gとN,N-ジイソプロピルエチルアミン45mLをジクロロメタン380mLに溶解した溶液に、ジクロロメタン120mLを用い加えた。室温で2時間半攪拌後、水300mLを加え有機層を分離し、水層をジクロロメタン100mLで2回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、ジクロロメタンを減圧下留去し、得られた残留物をメタノールで洗浄した。得られた固体は、減圧下乾燥し、5-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミド23.6g(80%)を得た。

## 【0183】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  4.06 (3H, s), 6.93 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.9Hz), 7.61 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 9.70 (1H, bs)。

## 【0184】

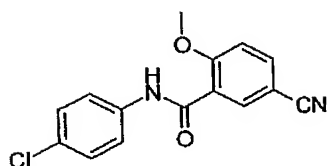
ESI (LC/MSポジティブモード)  $m/z$  340、342 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.49分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

## 工程D

5-シアノ-N-(4-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミドの調製

【0185】

【化27】



【0186】

工程Cで得られた5-ブロモ-N-(4-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミド9.0gとシアン化亜鉛7.8gをN,N-ジメチルホルムアミド100mLに溶解した。N,N-ジメチルホルムアミドを減圧下脱気した後、反応容器中を窒素で置換した。N,N-ジメチルホルムアミドを減圧下脱気し、反応容器中をアルゴンで置換した。この溶液を100℃で2時間半撹拌した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物を酢酸エチルに溶解した。不溶物はろ過により除去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、水100mLを加えた後、有機層を分離した。水層は酢酸エチルで2回抽出した。各有機層をあわせ、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去し、得られた残留物をメタノールで洗浄した。得られた固体は、減圧下乾燥し、5-シアノ-N-(4-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミド4.9g(64%)を得た。

【0187】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.15 (3H, s), 7.14 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 9.53 (1H, bs)。

【0188】

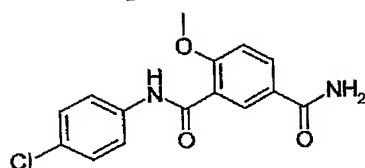
ESI (LC/MSポジティブモード)  $m/z$  287, 289 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 3.54分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

工程E

3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物1-1-1) の調製

【0189】

【化28】



【0190】

工程Dで得られた5-シアノ-N-(4-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミド9.8gをジメチルスルホキシド80mLに溶解し、水浴中で冷却した。30%過酸化水素水溶液17.4mLと炭酸カリウム9.5gから調製した溶液を、この溶液に滴下した。1時間撹拌後、冷水800mL中に注いだ。生じた析出物はろ別、冷水で洗浄後、五酸化二りん上減圧下乾燥し、3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド10.3g(99%)を得た。

【0191】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.92 (3H, s), 7.24 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, bs), 7.40 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.76 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, bs), 8.03 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.2Hz), 8.12 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ )

, 10.31 (1H, s)。

【0192】

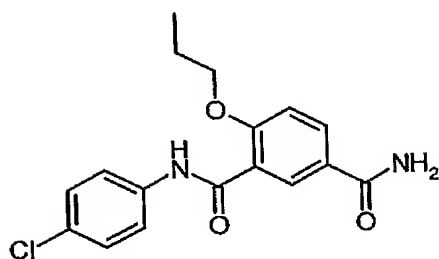
E S I (L C / M S ポジティブモード)  $m/z$  305, 307 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.91分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[実施例 1-1-2]

3-N-(4-クロロフェニル)-4-プロポキシイソフタリド (化合物 1-1-2) の製造

【0193】

【化 29】



【0194】

実施例 1-1-1 工程 E で得られた 3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタリド (化合物 1-1-1) 50 mg をジクロロメタン 5 mL に懸濁させ、攪拌しながら 0.16 モル三臭化ほう素ジクロロメタン溶液 1.0 mL を室温で滴下した。一時間攪拌後、0.16 モル三臭化ほう素ジクロロメタン溶液 0.7 mL を室温で滴下して、さらに 30 分攪拌した。反応溶液を酢酸エチル 50 mL で希釈した後、0.1 モル塩酸ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を減圧下乾燥し 44 mg の無色固体を得た。このうち 10 mg と炭酸カリウム 9 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1 mL に懸濁させた。この懸濁液にヨウ化プロピル 3  $\mu$ L を加え、70°C で 1 時間攪拌した。室温まで冷却した反応溶液を酢酸エチル 50 mL で希釈し、蒸留水ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を Waters 社製 996-600E 勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス (micro mass 社製 ZMD) を用いて精製し、白色固体の 3-N-(4-クロロフェニル)-4-プロポキシイソフタリド 6 mg (52%) を得た。

【0195】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.96 (3H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.74-1.80 (2H, m), 4.11 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.30 (1H, bs), 7.41 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.99 (1H, bs), 8.01 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 8.14 (1H, d,  $J=2.4$  Hz) 10.30 (1H, bs)。

【0196】

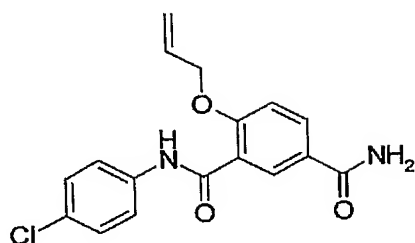
E S I (L C / M S ポジティブモード)  $m/z$  333, 335 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.29分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[実施例 1-1-3]

4-アリルオキシ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタリド (化合物 1-1-3) の製造

【0197】

## 【化30】



## 【0198】

実施例 1-1-2 に記載の製造方法と同様の操作で 3-N-(4-クロロフェニル) - 4-メトキシイソフタラミドと臭化アリルから合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.74 (2H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 5.25 (1H, dd,  $J=10.8\text{ Hz}$ ,  $1.2\text{ Hz}$ ), 5.41 (1H, dd,  $J=10.8\text{ Hz}$ ,  $1.2\text{ Hz}$ ), 6.02-6.11 (1H, m), 7.23 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, bs), 7.41 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.99-8.02 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 10.36 (1H, bs)。

## 【0199】

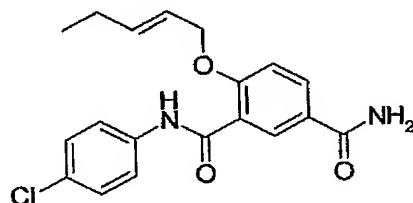
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  331, 333 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.17 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

## [実施例 1-1-4]

3-N-(4-クロロフェニル) - 4-(2-ペンテニルオキシ) - イソフタラミド (化合物 1-1-4) の製造

## 【0200】

## 【化31】



## 【0201】

実施例 1-1-2 に記載の製造方法と同様の操作で 3-N-(4-クロロフェニル) - 4-メトキシイソフタラミドと 1-ブロモ-2-ペンテンから合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 1.99-2.09 (2H, m), 4.68 (2H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 5.70 (1H, dt,  $J=15.5\text{ Hz}$ ,  $5.3\text{ Hz}$ ), 5.93 (1H, dt,  $J=15.5\text{ Hz}$ ,  $6.3\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, bs), 7.42 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.98-8.03 (2H, m), 8.14 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 10.34 (1H, bs)。

## 【0202】

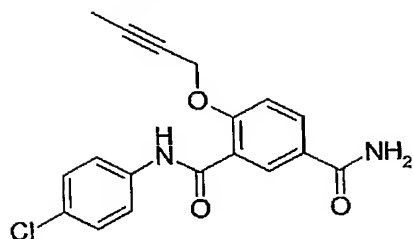
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  291, 293 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.70 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

## [実施例 1-1-5]

4-(2-ブチニルオキシ) - 3-N-(4-クロロフェニル) - イソフタラミド (化合物 1-1-5) の製造

## 【0203】

【化32】



【0204】

実施例 1-1-2 に記載の製造方法と同様の操作で 3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタリドと 1-ブロモ-2-ブチンから合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.84 (3H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 4.94 (2H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, bs), 7.41 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.98-8.11 (2H, m), 8.11 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 10.36 (1H, bs)。

【0205】

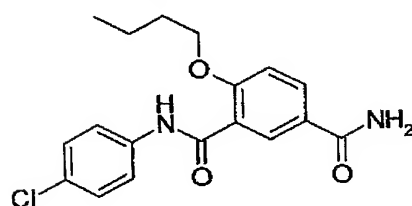
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  343, 345 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.32 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

【実施例 1-1-6】

4-ブトキシ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタリド (化合物 1-1-6) の製造

【0206】

【化33】



【0207】

実施例 1-1-2 に記載の製造方法と同様の操作で 3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタリドと臭化ブチルから合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.35-1.49 (2H, m), 1.68-1.79 (2H, m), 4.15 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, bs), 7.42 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, bs), 8.01 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ ,  $2.3\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 10.28 (1H, bs)。

【0208】

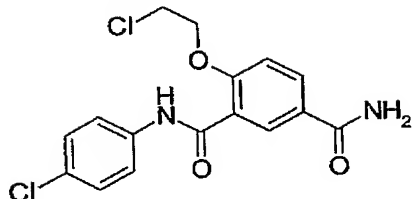
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  347, 349 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.61 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

【実施例 1-1-7】

4-(2-クロロエトキシ)-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタリド (化合物 1-1-7) の製造

【0209】

## 【化34】



## 【0210】

実施例 1-1-2 に記載の製造方法と同様の操作で 3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミドと 1-ブロモ-2-クロロエタンから合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.04 (2H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 4.47 (2H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, bs), 7.43 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.78 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.02-8.06 (2H, m), 8.25 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 10.23 (1H, bs)。

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  353, 355 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.25 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

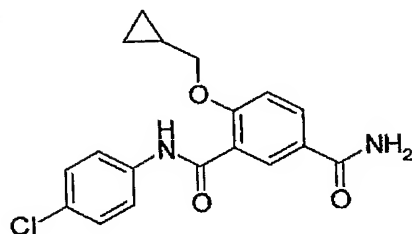
## 【0211】

## [実施例 1-1-8]

3-N-(4-クロロフェニル)-4-シクロプロピルメトキシイソフタラミド (化合物 1-1-8) の製造

## 【0212】

## 【化35】



## 【0213】

実施例 1-1-2 に記載の製造方法と同様の操作で 3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミドと (プロモメチル) シクロプロパンから合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.41 (2H, dd,  $J=9.6\text{ Hz}$ ,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 0.54-0.60 (2H, m), 1.24-1.40 (1H, m), 4.05 (2H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, bs), 7.43 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.78 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.00-8.03 (2H, m), 8.23 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 10.35 (1H, bs)。

## 【0214】

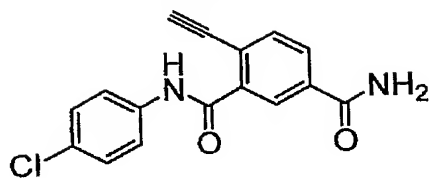
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  345, 347 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.48 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

## [実施例 1-1-9]

N-3-(4-クロロフェニル)-4-エチニルイソフタラミド (化合物 1-1-9) の製造

## 【0215】

【化36】



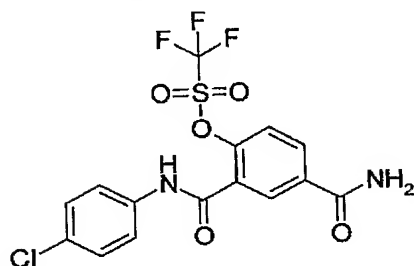
【0216】

工程A

トリフルオロメタンスルホン酸 4-カルバモイル-2-(4-クロロフェニルカルバモイル)-フェニルエステル (化合物1-1-9-A) の調製

【0217】

【化37】



【0218】

実施例1-1-1工程Eで得られた3-N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド2.56gをジクロロメタン136mLに懸濁させ、攪拌させながら0.16モル三臭化ほう素ジクロロメタン溶液を室温で反応が完結するまで滴下した。反応溶液を酢酸エチル500mLで希釈した後、0.1モル塩酸ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を減圧下乾燥し2.0gの白色固体を得た。このうち50mgをN,N-ジメチルホルムアミド2mLに溶解させた。この溶液にトリエチルアミン72μL及びN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)92mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル50mLで希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン10mLで洗浄後、減圧下乾燥し、トリフルオロメタンスルホン酸 4-カルバモイル-2-(4-クロロフェニルカルバモイル)-フェニルエステル38mg(52%)を得た。

【0219】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.46 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.70-7.75 (4H, m), 8.18 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2.3Hz), 8.25 (1H, bs), 8.32 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 10.88 (1H, bs)。

【0220】

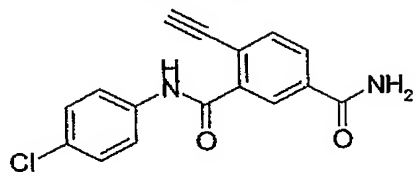
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  423, 425 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.40分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

工程B

N-3-(4-クロロフェニル)-4-エチニル-イソフタラミド (化合物1-1-9) の調製

【0221】

## 【化38】



## 【0222】

工程Aで得られたトリフルオロメタンスルホン酸 4-カルバモイル-2-(4-クロロフェニルカルバモイル)-フェニルエステル 40mgをN, N-ジメチルホルムアミド 3mLに溶解させた。この溶液にトリエチルアミン 0.5mL, ヨウ化銅 6mg, TMS アセチレン 134  $\mu$ L, 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 33mgを加え、75℃で3時間攪拌した。反応溶液をセライトでろ過し、ろ液を酢酸エチル 60mLで希釈した。この溶液を蒸留水ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をメタノール 3mLに溶解させ、この溶液に炭酸カリウム 20mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル 50mLで希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別して、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4)で精製し、N-3-(4-クロロフェニル)-4-エチニル-イソフトラミド 5mg (17%)を得た。

## 【0223】

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  299, 301 ( $M+H^+$ ), 340 ( $M+CH_3CN+H^+$ ); 保持時間: 2.59分(高速液体クロマトグラフィー条件3)。

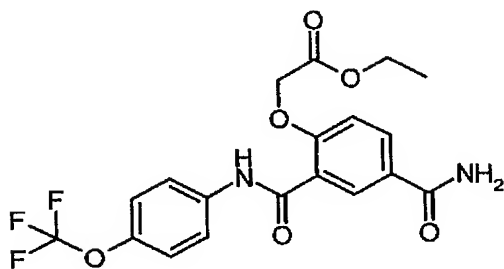
## 【0224】

## [実施例 1-1-10]

[4-カルバモイル-2-(4-トリフルオロメトキシフェニルカルバモイル)-フェノキシ]-酢酸エチルエステルの製造

## 【0225】

## 【化39】



## 【0226】

実施例 1-1-2 に記載の製造方法と同様の操作で 3-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフトラミドとプロモ酢酸エチルから合成した。

$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=6.8$ Hz), 4.23 (2H, q,  $J=6.8$ Hz), 5.04 (2H, s), 7.25 (1H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.36 (1H, bs), 7.40 (2H, d,  $J=8.8$ Hz), 7.92 (2H, d,  $J=9.3$ Hz), 8.03 (2H, dd,  $J=8.8$ Hz), 2.0Hz), 8.36 (1H, d,  $J=2.0$ Hz), 10.53 (1H, bs)。

## 【0227】

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  427 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.78分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

## [実施例 1-2-1]

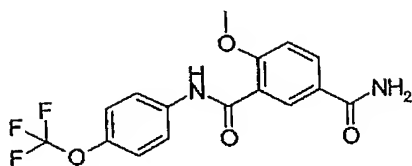
3-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフトラミド(化合



物 1-2-1) の調製

【0228】

【化40】



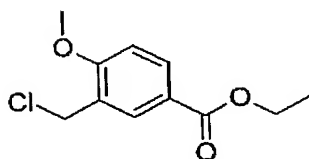
【0229】

工程 A

3-クロロメチル-4-メトキシ安息香酸エチルの調製

【0230】

【化41】



【0231】

4-メトキシ安息香酸エチル 28.0 mL および塩化メトキシメチル 26.0 mL をジクロロメタン 500 mL に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に塩化スズ (IV) 10.0 mL を 15 分かけて滴下し、その後 5 時間攪拌した。反応液を水 1 L 中に注ぎ、有機層を分離した後、水層をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、ジクロロメタンを減圧下留去し、得られた残留物を n-ヘキサンと酢酸エチルの混合液から再結晶した。得られた結晶はろ別後、n-ヘキサンで洗浄、減圧下乾燥し、3-クロロメチル-4-メトキシ安息香酸エチル 23.8 g (60%) を得た。

【0232】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.95 (3H, s), 4.36 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.66 (2H, s), 6.92 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, dd,  $J=8.3\text{ Hz}$ ,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ )。

【0233】

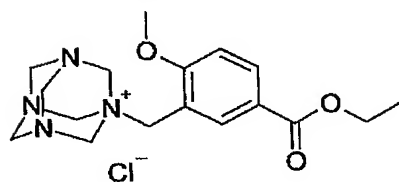
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  229, 231 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 2.85 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 2)。

工程 B

5-エトキシカルボニル-2-メトキシベンジルヘキサメチレンテトラミニウム=クロリドの調製

【0234】

【化42】



【0235】

工程 A で得られたクロロメチル-4-メトキシ安息香酸エチル 8.2 g とヘキサメチレンテトラミン 5.3 g をトルエン 30 mL に溶解し、100℃で 6 時間攪拌した後 0℃に冷却した。析出物はろ別後、酢酸エチルで洗浄、減圧下乾燥し、5-エトキシカルボニル

ー2-メトキシベンジルヘキサメチレンテトラミニウム＝クロリド 12.0 g (91%) を得た。

【0236】

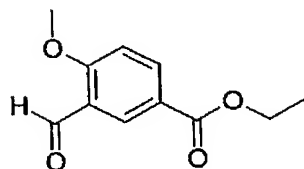
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  333 ( $M^+ - Cl$ ); 保持時間 1.88 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

#### 工程 C

3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチルの調製 (CAS 登録番号: 122136-03-2)

【0237】

【化 43】



【0238】

工程 B で得られた 5-エトキシカルボニル-2-メトキシベンジルヘキサメチレンテトラミニウム＝クロリド 12.0 g を 50% 酢酸水溶液 24 mL に溶解し 100℃ で 4.5 時間攪拌した。反応液を約 40℃ に冷却後、水 48 mL を加え、室温で 67 時間攪拌した。析出物はろ別、水で洗浄後、五酸化二リン上減圧下乾燥し 3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチル 3.5 g (52%) を得た。

【0239】

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.40 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.01 (3H, s), 4.37 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.05 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.26 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.1 Hz), 8.51 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 10.46 (1H, s)。

【0240】

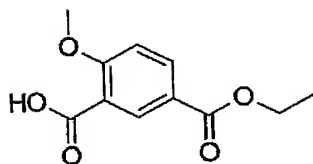
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  209 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.08 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

#### 工程 D

4-メトキシイソフタル酸 1-エチルの調製

【0241】

【化 44】



【0242】

工程 C で得られた 3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチル 5.0 g および 2-メチル-2-ブテン 20 mL とリン酸二水素ナトリウム 2.9 g を、水 20 mL と *t*-ブチルアルコール 50 mL の混合溶液に溶解し、0℃ に冷却した。この溶液に亜塩素酸ナトリウム 7.4 g を少しずつ加え、その後室温で 1 時間半攪拌した。反応液を 0℃ に冷却した後、1 モル塩酸 23 mL を加え酸性にし、これを酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去し、得られた残留物を少量のジエチルエーテルを含む *n*-ヘキサン溶液で洗浄後、減圧下乾燥し、4-メトキシイソフタル酸 1-エチル 5.1 g (96%) を得た。

【0243】

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.40 (3H, t,  $J=7.0$  Hz)

, 4.15 (3H, s), 4.39 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.27 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.0 Hz), 8.84 (1H, d,  $J=2.0$  Hz)。

【0244】

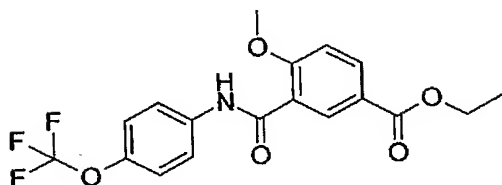
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  225 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.54 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

#### 工程E

N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸エチルの調製

【0245】

【化45】



【0246】

工程Dで得られた4-メトキシイソフタル酸 1-エチル 150 mg と N, N-ジメチルホルムアミド 3  $\mu$ L をジクロロメタン 10 mL に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に二塩化オキサリル 88  $\mu$ L を少しずつ加え、0℃で20分攪拌した後に室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下留去し乾燥することにより得られた淡黄色固体を9 mL のジクロロメタンに溶解し、そのうち3 mL を4-トリフルオロメトキシアニリン 42 mg と N, N-ジイソプロピルエチルアミン 123  $\mu$ L をジクロロメタン 2 mL に溶解した溶液に加えた。室温で6時間半攪拌後、ジクロロメタンを減圧下留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 5 g) によりジクロロメタン及び n-ヘキサン 1対1 混合液を溶出溶媒として用い精製し、N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸エチル 79 mg (92%) を得た。

【0247】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.14 (3H, s), 4.39 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.22 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.3 Hz), 8.94 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 9.66 (1H, bs)。

【0248】

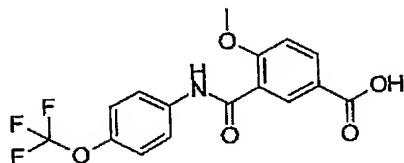
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  384 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.42 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

#### 工程F

N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸の調製

【0249】

【化46】



【0250】

工程Eで得られた N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸エチル 51 mg をメタノール 2 mL に溶解し、20%水酸化カリウム水溶液 0.8 mL を加えた。この溶液を80℃で30分攪拌した後、室温に冷却した。1モル塩酸3

mL を用い pH を約 3 に調整した後、この水溶液を酢酸エチルで抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去し、N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸 48 mg (100%) を得た。

## 【0251】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.95 (3H, s), 7.29 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.36 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.84 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2.3 Hz), 8.12 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 10.38 (1H, s), 12.91 (1H, s)。

## 【0252】

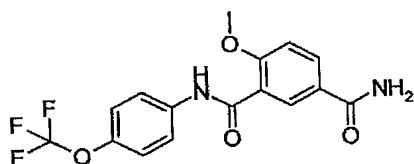
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  356 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.36 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

## 工程 G

3-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-2-1) の調製

## 【0253】

## 【化 47】



## 【0254】

工程 F で得られた N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸 48 mg、塩化アンモニウム 11 mg、ベンゾトリアゾール-1-オール 1 水和物 25 mg、及び (3-ジメチルアミノプロピル) エチルカルボジイミド塩酸塩 31 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 70  $\mu\text{L}$  を加えた。この溶液を室温で一晩攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 5 g、アミノプロピル修飾シリカゲル 2 g) によりジクロロメタン及びメタノールの 100 対 1 混合液を溶出溶媒として用い精製し、3-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド 45 mg (96%) を得た。

## 【0255】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.92 (3H, s), 7.24 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, bs), 7.37 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, bs), 8.04 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2.0 Hz), 8.12 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 10.39 (1H, s)。

## 【0256】

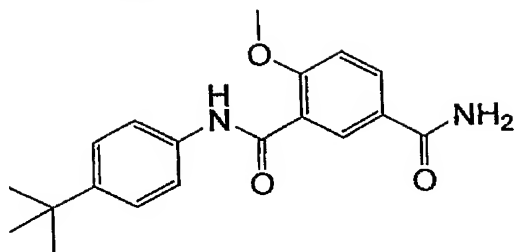
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  355 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.07 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

## 【実施例 1-2-2】

3-N-(4-tert-ブチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-2-2) の製造

## 【0257】

## 【化 48】



## 【0258】

実施例 1-2-1 工程 E、F、および G に記載の方法にしたがい 4-クロロアニリンの代わりに 4-tert-ブチルアニリンを用いて合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  327 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.25 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

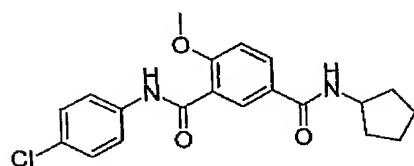
## 【0259】

## [実施例 1-2-3]

3-N-(4-クロロフェニル)-1-N-シクロペンチル-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-2-3) の製造

## 【0260】

## 【化 49】



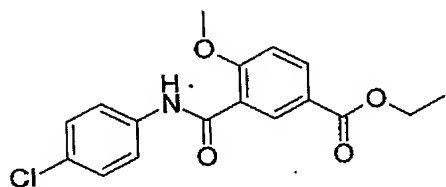
## 【0261】

## 工程 A

N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸エチルの調製

## 【0262】

## 【化 50】



## 【0263】

実施例 1-2-1 工程 D で得られた 4-メトキシイソフタル酸 1-エチル 100 mg と N, N-ジメチルホルムアミド 2  $\mu$ L をジクロロメタン 5 mL に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に二塩化オキサリル 59  $\mu$ L を少しずつ加え、0℃で 20 分攪拌した後に室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧下留去し乾燥することにより得られた淡黄色固体を 3 mL のジクロロメタンに溶解し、4-クロロアニリン 63 mg と N, N-ジイソプロピルエチルアミン 234  $\mu$ L をジクロロメタン 2 mL に溶解した溶液に加えた。室温で 3 時間攪拌後、ジクロロメタンを減圧下留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 5 g) によりジクロロメタン及び n-ヘキサン 1 対 1 混合液を溶出溶媒として用い精製し、N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸エチル 134 mg (94%) を得た。

## 【0264】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.96 (3H, s), 4.31 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.40 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.77 (2H, d,  $J=8.9$  Hz)

,  $J=8.8\text{ Hz}$ ),  $8.09$  (1H, dd,  $J=8.9\text{ Hz}$ ,  $2.3\text{ Hz}$ ),  $8.15$  (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ),  $10.3$  (1H, s)。

【0265】

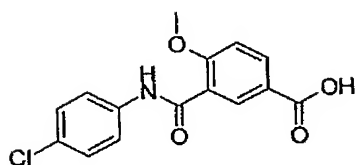
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  334, 336 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.28分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

#### 工程B

N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸の調製

【0266】

【化51】



【0267】

工程Aで得られたN-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミン酸エチル 11.8gをメタノール200mLと20%水酸化カリウム水溶液60mLに溶解させた。この溶液を80℃で30分間攪拌した後、室温に冷却した。1モル塩酸を用いpHを約3に調製した後、生じた析出物はろ別、水で洗浄後、塩化カルシウム上減圧下乾燥し、N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸10.7g (99%)を得た。

【0268】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.95 (3H, s), 7.28 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.76 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ ,  $2.3\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 10.3 (1H, s), 12.9 (1H, s)。

【0269】

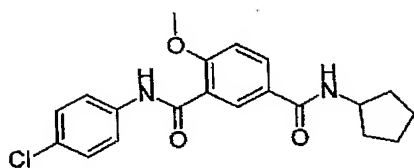
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  306, 308 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.28分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

#### 工程C

3-N-(4-クロロフェニル)-1-N-シクロペンチル-4-メトキシイソフタラミド (化合物1-2-3) の調製

【0270】

【化52】



【0271】

工程Bで得られたN-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸140mgをN, N-ジメチルホルムアミド20 $\mu\text{L}$ とジクロロメタン4mLに溶解し、0℃に冷却した。この溶液に二塩化オキサリル60 $\mu\text{L}$ を少しずつ加え、0℃で20分攪拌した後に室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下留去し乾燥することにより得られた淡黄色固体を3mLのジクロロメタンに溶解した。この溶液500 $\mu\text{L}$ にシクロペンチルアミン7.6mgとN, N-ジイソプロピルエチルアミン20 $\mu\text{L}$ のジクロロメタン溶液500 $\mu\text{L}$ を加え、室温で30分間攪拌した。水1mLを加え有機層を分離し、減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-3-(4-クロロフェニル)-1-N-シクロペンチル-4-メトキシイソフタラミド 3.8mg (13%)を得た。

【0272】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40-1.60 (2H, m), 1.60-1.85 (4H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 4.13 (3H, s), 4.41 (1H, dd,  $J=14\text{Hz}$ ,  $2.9\text{Hz}$ ), 6.24 (1H, bd,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=8.9\text{Hz}$ ,  $2.6\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 9.77 (1H, bs)。

## 【0273】

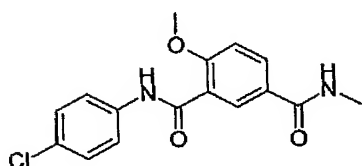
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  373, 375 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 3.24分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

## [実施例1-2-4]

N-3-(4-クロロフェニル)-4-メトキシ-N-1-メチルイソフタラミド (化合物1-2-4) の製造

## 【0274】

## 【化53】



## 【0275】

実施例1-2-1工程Gに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とメチルアミン塩酸塩を用いて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.01 (3H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.12 (3H, s), 6.38 (1H, bs), 7.12 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.7\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 9.75 (1H, bs)。

## 【0276】

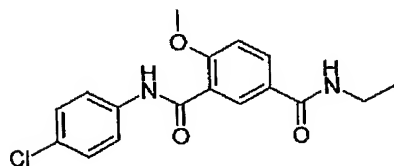
ESI (LC/MS ポジティブモード) 319, 321 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 2.66分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

## [実施例1-2-5]

N-3-(4-クロロフェニル)-4-メトキシ-N-1-エチルイソフタラミド (化合物1-2-5) の製造

## 【0277】

## 【化54】



## 【0278】

実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とエチルアミン塩酸塩を用いて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.51 (2H, dd,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $4.5\text{Hz}$ ), 4.13 (3H, s), 6.29 (1H, bs), 7.13 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.5\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 9.77 (1H, bs)。

## 【0279】

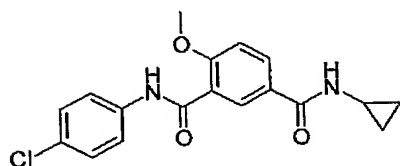
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  333, 335 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.66 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 4)。

[実施例 1-2-6]

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-シクロプロピル-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-2-6) の製造

【0280】

【化 55】



【0281】

実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とシクロプロピルアミンを用いて合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  345, 347 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.85 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

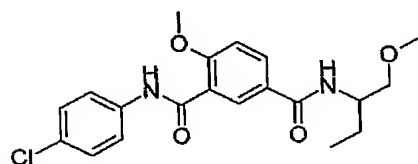
【0282】

[実施例 1-2-7]

N-3-(4-クロロフェニル)-4-メトキシ-N-1-(1-メトキシメチルプロピル)-イソフタラミドの製造

【0283】

【化 56】



【0284】

実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸と 2-アミノ-1-メトキシブタンを用いて合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  391, 393 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.03 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

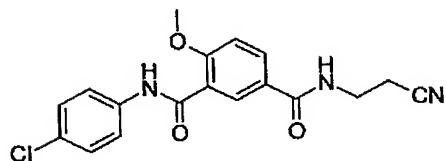
【0285】

[実施例 1-2-8]

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-(2-シアノエチル)-4-メトキシイソフタラミド (実施例 1-2-8) の製造

【0286】

【化 57】



【0287】

実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸と 2-アミノプロピオニトリルを用いて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.76 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.72 (2H, dd,  $J=12.5\text{ Hz}$ ,  $6.2\text{ Hz}$ ), 4.13 (3H, s), 7.05 (1H, bs), 7.13 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.33 (2H, d,



$J = 8.9 \text{ Hz}$ ),  $7.60$  ( $2\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ ),  $8.13$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{dd}$ ,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ ,  $2.3 \text{ Hz}$ ),  $8.61$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ ),  $9.71$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{bs}$ )。

## 【0288】

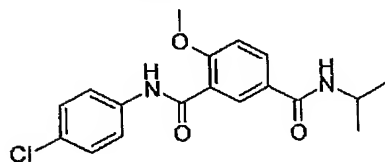
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  358, 360 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) ; 保持時間 2.58 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 4)。

## 【実施例 1-2-9】

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-イソプロピル-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-2-9) の製造

## 【0289】

## 【化 58】



## 【0290】

実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とイソプロピルアミンを用いて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $270 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 ( $6\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 3.66 ( $1\text{H}$ ,  $\text{brs}$ ), 4.13 ( $3\text{H}$ ,  $\text{s}$ ), 4.20-4.40 ( $1\text{H}$ ,  $\text{m}$ ), 6.16 ( $1\text{H}$ ,  $\text{brs}$ ), 7.13 ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ ), 7.34 ( $2\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ ), 7.63 ( $2\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ ), 8.17 ( $1\text{H}$ ,  $\text{dd}$ ,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ ,  $2.3 \text{ Hz}$ ), 8.51 ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ ), 9.77 ( $1\text{H}$ ,  $\text{bs}$ )。

## 【0291】

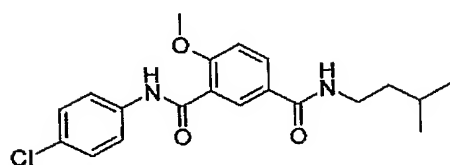
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  401, 403 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) ; 保持時間 3.57 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

## 【実施例 1-2-10】

N-3-(4-クロロフェニル)-4-メトキシ-N-1-(3-メチルブチル)イソフタラミド (化合物 1-2-10) の製造

## 【0292】

## 【化 59】



## 【0293】

実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸と 3-メチルブチルアミンを用いて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $270 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 ( $6\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ), 1.51 ( $2\text{H}$ ,  $\text{dd}$ ,  $J = 14.9 \text{ Hz}$ ,  $7.0 \text{ Hz}$ ), 1.64-1.77 ( $1\text{H}$ ,  $\text{m}$ ), 3.47 ( $2\text{H}$ ,  $\text{dd}$ ,  $J = 14.9 \text{ Hz}$ ,  $5.9 \text{ Hz}$ ), 4.11 ( $3\text{H}$ ,  $\text{s}$ ), 6.30 ( $1\text{H}$ ,  $\text{bs}$ ), 7.11 ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ), 7.33 ( $2\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ ), 7.62 ( $2\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ ), 8.15 ( $1\text{H}$ ,  $\text{dd}$ ,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ,  $2.7 \text{ Hz}$ ), 8.51 ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ), 9.76 ( $1\text{H}$ ,  $\text{bs}$ )。

## 【0294】

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  375, 377 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ) ; 保持時間

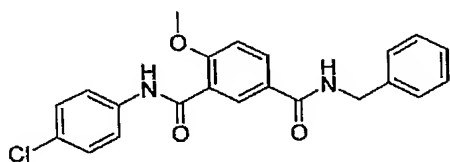
間 3.38分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[実施例 1-2-11]

N-1-ベンジル-N-3-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド  
(化合物 1-2-11) の製造

【0295】

【化60】



【0296】

実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とベンジルアミンを用いて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.12 (3H, s), 4.64 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, bs), 7.13 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.30-7.35 (7H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 9.73 (1H, bs)。

【0297】

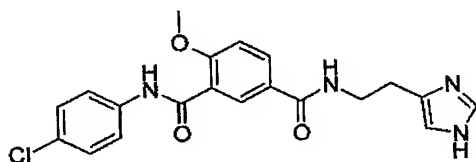
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  395, 397 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.26分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[実施例 1-2-12]

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-2-12) の製造

【0298】

【化61】



【0299】

実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とヒスタミンを用いて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.89 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $6.2\text{Hz}$ ), 4.08 (3H, s), 6.83 (1H, bs), 7.06 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.55-7.61 (4H, m), 8.07 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.6\text{Hz}$ ), 8.57 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 9.71 (1H, bs)。

【0300】

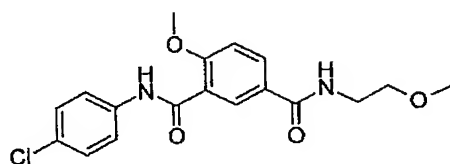
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  399, 401 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.14分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

[実施例 1-2-13]

N-3-(4-クロロフェニル)-4-メトキシ-N-1-(2-メトキシエチル)-イソフタラミド (化合物 1-2-13) の製造

【0301】

## 【化 6 2】



## 【0302】

実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で N-(4-クロロフェニル) - 4-メトキシイソフタル酸と 2-メトキシエチルアミンを用いて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.39 (3H, s), 3.56 (2H, dd,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 4.5 Hz), 3.66 (2H, dd,  $J=9.3\text{ Hz}$ , 4.5 Hz), 4.13 (3H, s), 6.65 (1H, bs), 7.13 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2.4 Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 9.74 (1H, bs)。

## 【0303】

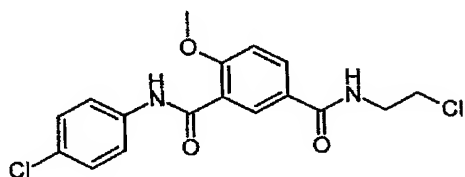
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  363, 365 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 2.57 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 4)。

## [実施例 1-2-14]

N-1-(2-クロロエチル)-N-3-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタリミド (化合物 1-2-14) の製造

## 【0304】

## 【化 6 3】



## 【0305】

実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で N-(4-クロロフェニル) - 4-メトキシイソフタル酸と 2-クロロエチルアミンを用いて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.70-3.76 (2H, m), 3.77-3.86 (2H, m), 4.13 (3H, s), 7.12-7.15 (1H, m), 7.34 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2.6 Hz), 8.60 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 9.73 (1H, bs)。

## 【0306】

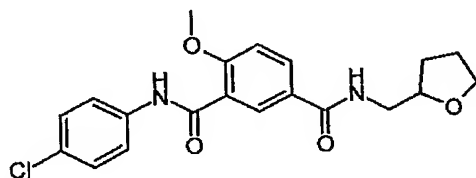
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  367, 369 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 3.01 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

## [実施例 1-2-15]

N-3-(4-クロロフェニル)-4-メトキシ-N-1-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)イソフタリミド (化合物 1-2-15) の製造

## 【0307】

## 【化 6 4】



## 【0308】

実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とテトラヒドロフルフリルアミンを用いて合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  389, 391 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.84 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

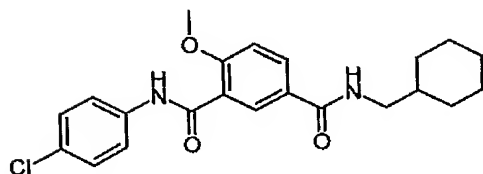
【0309】

[実施例 1-2-16]

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-シクロヘキシルメチル-4-メトキシイソフタリド (化合物 1-2-16) の製造

【0310】

【化 65】



【0311】

実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とアミノメチルシクロヘキサンを用いて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-1.10 (1H, m), 1.15-1.35 (2H, m), 1.50-1.88 (8H, m), 3.30 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.13 (3H, s), 6.34 (1H, bs), 7.13 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 2.6 Hz), 8.53 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 9.77 (1H, bs)。

【0312】

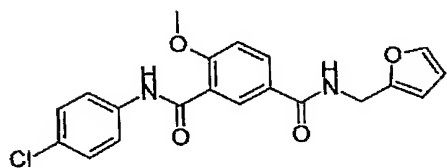
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  347, 349 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.01 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

[実施例 1-2-17]

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-フラン-2-イルメチル-4-メトキシイソフタリド (化合物 1-2-17) の製造

【0313】

【化 66】



【0314】

実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸とフルフリルアミンを用いて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.13 (3H, s), 4.64 (2H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 6.20-6.33 (1H, m), 6.38 (1H, dd,  $J=3.0\text{ Hz}$ , 2.0 Hz), 6.60 (1H, bs), 7.13 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 0.8 Hz), 7.61 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, dd,  $J=8.9\text{ Hz}$ , 2.4 Hz), 8.55 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.74 (1H, bs)。

【0315】

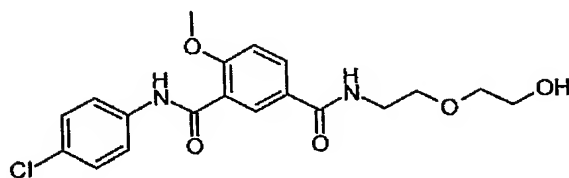
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  385, 387 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.08 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

[実施例 1-2-18]

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチル]-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-2-18) の製造

【0316】

【化67】



【0317】

実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸と 2-(2-アミノエトキシ)エタノールを用いて合成した。

【0318】

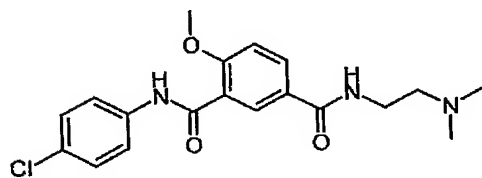
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  393, 395 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.44 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

[実施例 1-2-19]

N-3-(4-クロロフェニル)-N-1-(2-ジメチルアミノエチル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-2-19) の製造

【0319】

【化68】



【0320】

実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で N-(4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタル酸と N,N-ジメチルエチレンジアミンを用いて合成した。

$^1H$ -NMR (270 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.51 (2H, t,  $J=5.5$  Hz), 3.53 (2H, dd,  $J=11.2$  Hz, 5.5 Hz), 4.12 (3H, s), 6.89 (1H, bs), 7.12 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.15 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 2.3 Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 9.74 (1H, bs)。

【0321】

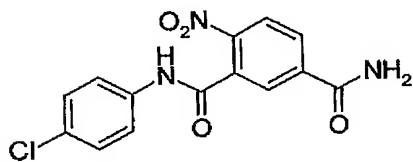
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  376, 378 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.63 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

[実施例 1-2-20]

4-ニトロ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド (化合物 1-2-20) の製造

【0322】

【化69】



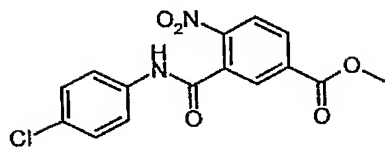
【0323】

工程 A

N-(4-クロロフェニル)-4-ニトロイソフタミン酸メチルの調製

【0324】

【化70】



【0325】

5-(メトキシカルボニル)-2-ニトロ安息香酸 (CAS登録番号: 76143-33-4) 1.50 g と N,N-ジメチルホルムアミド 0.05 mL をジクロロメタン 150 mL に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に二塩化オキサリル 0.87 mL を少しずつ加え、0℃で30分撹拌した後室温で13時間撹拌した。反応液を減圧下留去し乾燥することにより得られた淡黄色固体を、ジクロロメタン 150 mL に溶解し、この溶液に4-クロロアニリン 0.94 g と N,N-ジイソプロピルエチルアミン 3.57 mL をジクロロメタン 25 mL に溶解した溶液を少しずつ加えた。室温で2時間半撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 100 mL を加え有機層を分離し、水層をジクロロメタン 50 mL で2回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 50 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、ジクロロメタンで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、ジクロロメタンを減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた固体は、減圧下乾燥し、N-(4-クロロフェニル)-4-ニトロイソフタミン酸メチル 1.82 g (81%) を得た。

【0326】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.00 (3H, s), 7.36 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, bs), 8.14 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.25-8.29 (2H, m)。

【0327】

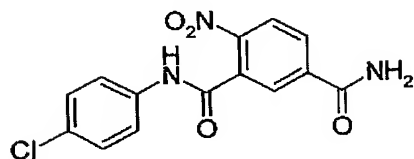
EI (ポジティブモード)  $m/z$  334 ( $\text{M}^+$ )。

工程 B

4-ニトロ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミドの調製

【0328】

【化71】



【0329】

工程 A で得られた N-(4-クロロフェニル)-4-ニトロイソフタミン酸メチル 220 mg を 7 モルアンモニアメタノール溶液 10 mL に溶解させ、反応容器を封管した後、撹拌しながら 80℃ で 36 時間加熱した。反応液を減圧下濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた固体は、減圧下乾燥し、4-ニトロ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド 48 mg (23%) を得た。

【0330】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.45 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.72 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, bs), 8.16-8.26 (3H, m), 8.39 (1H, bs), 11.00 (1H, bs)。

【0331】

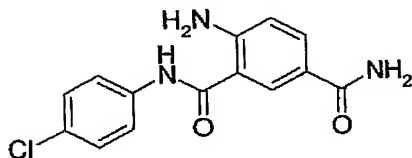
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  320, 322 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.00 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

[実施例 1-2-21]

4-アミノ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド (化合物 1-2-21) の製造

【0332】

【化 7 2】



【0333】

実施例 1-2-20 で得られた 4-ニトロ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド 46 mg をメタノール 7 mL に溶解させ、この溶液に酸化白金 10 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 30 分攪拌した。反応液をろ過して不溶物を除き、得られたろ液を減圧下濃縮した。得られた固体は、減圧下乾燥し、4-アミノ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド 41 mg (99%) を得た。

【0334】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.73-6.76 (3H, m), 7.07 (1H, bs), 7.41 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.64 (1H, bs), 7.51-7.76 (3H, m), 8.17 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 10.24 (1H, bs)。

【0335】

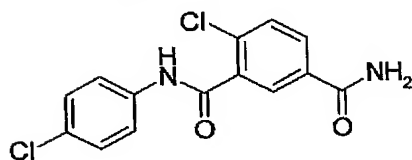
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  290, 292 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.78 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

[実施例 1-2-22]

4-クロロ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド (化合物 1-2-22) の製造

【0336】

【化 7 3】



【0337】

実施例 1-2-21 で得られた 4-アミノ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド 25 mg をテトラヒドロフラン 2 mL、酢酸 1.5 mL、精製水 0.5 mL の混合溶媒に溶解させ、この溶液に亜硝酸ナトリウム 12 mg を加えた。反応液を室温で 30 分攪拌した後、塩化第一銅 100 mg を加え、さらに 70℃ で 15 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 mL を加え、酢酸エチル 50 mL で 2 回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 20 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去し、得られた残留物を Waters 社製 996-600E 勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス (micromass 社製 ZMD) を用いて精製し、得られた固体は、減圧下乾燥し、4-クロロ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド 11 mg (41%) を得た。

【0338】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.37 (2H, d,  $J=8.9$  Hz)

, 7.63 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.97 (1H, dd, J=8.2 Hz, 2.3 Hz), 8.07 (1H, d, J=2.3 Hz)。

【0339】

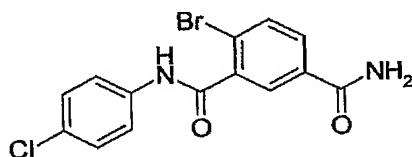
E SI (LC/MS ポジティブモード) 309, 311 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.04 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

[実施例 1-2-23]

4-ブromo-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミド (化合物 1-2-23) の製造

【0340】

【化 7 4】



【0341】

実施例 1-1-22 に記載の製造方法と同様の操作で 4-アミノ-3-N-(4-クロロフェニル)-イソフタラミドと臭化第一銅から合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.02 (1H, bs)。

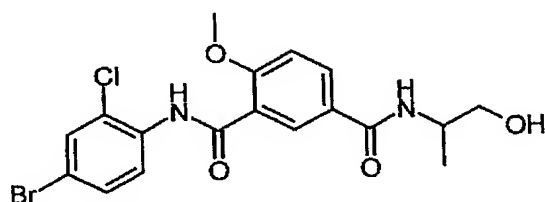
【0342】

E SI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  353, 355 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.00 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

[実施例 1-2-24]

【0343】

【化 7 5】



【0344】

$N^3$ -(4-ブromo-2-クロロフェニル)- $N^1$ -(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-2-A01) の製造  
実施例 1-2-3 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で  $N$ -(2-クロロ-4-ブromoフェニル)-4-メトキシイソフタル酸と (±)-2-アミノ-1-プロパノールを用いて合成した。

【0345】

E SI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  441, 443, 445 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.36 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

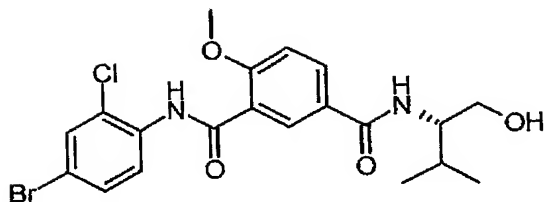
[実施例 1-2-25]

$N^3$ -(4-ブromo-2-クロロフェニル)- $N^1$ -( $(S)$ -1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル)-4-メトキシイソフタラミドの製造

【0346】



【化76】



【0347】

実施例1-2-3工程Cに記載の製造方法と同様の操作でN-(2-クロロ-4-ブロモフェニル)-4-メトキシイソフタル酸と(S)-(+)-2-アミノ-3-メチルブタノールを用いて合成した。

【0348】

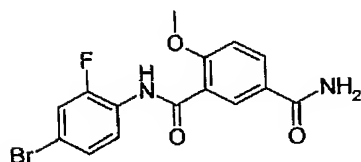
E S I (L C / M S ポジティブモード)  $m/z$  469, 471, 473 ( $M+H^+$ )  
; 保持時間 3.67分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

【実施例1-3-1】

3-N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物1-3-1) の製造

【0349】

【化77】



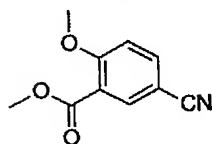
【0350】

工程A

5-シアノ-2-メトキシ安息香酸メチルの調製 (C A S 登録番号: 40757-12-8)

【0351】

【化78】



【0352】

実施例1-1-1工程Aで調製した5-ブロモ-2-メトキシ安息香酸メチル29.3gとシアン化亜鉛33.1gをN,N-ジメチルホルムアミド650mLに溶解した。N,N-ジメチルホルムアミドを減圧下脱気した後、反応容器中を窒素で置換した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム9.8gを加えた後、再びN,N-ジメチルホルムアミドを減圧下脱気し、反応容器中をアルゴンで置換した。この溶液を100℃で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物を酢酸エチルに溶解した。不溶物はろ過により除去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、水を加えた後、有機層を分離した。水層は酢酸エチルで2回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去し、得られた残留物をジエチルエーテルで洗浄した。得られた固体は、減圧下乾燥し、5-シアノ-2-メトキシ安息香酸メチル13.5g(42%)を得た。母液及び洗液は合わせて濃縮した後、得られた残渣をトールメチルエーテルから再結晶化した。得られた結晶はろ別後、n-ヘキサンとジエチルエーテルの1:1混合溶媒で洗浄後、減圧下乾燥し、5-シアノ-2-メトキシ安息香酸メチル4.6g(14%)を得た。

## 【0353】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.06 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2.3 Hz), 8.11 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ )。

## 【0354】

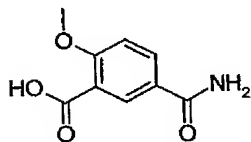
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  192 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.56 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

## 工程 B

6-メトキシイソフタラミン酸の調製 (CAS登録番号: 89366-41-6)

## 【0355】

## 【化79】



## 【0356】

工程Aで調製した5-シアノ-2-メトキシ安息香酸メチル 2 g をジメチルスルホキシド 24 mL に溶解し 1 モル水酸化ナトリウム水溶液 12 mL を加えた。80℃で4時間半攪拌した後、氷浴中で冷却し、1 モル塩酸 10 mL を用いて pH を約 4 に調整した。この溶液を水 200 mL で希釈し冷蔵庫で数時間冷却した。生じた析出物をろ別、冷水で洗浄後、五酸化二りん上減圧下乾燥し、6-メトキシイソフタラミン酸 1.3 g (63%) を得た。

## 【0357】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.89 (3H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, bs), 7.97 (1H, bs), 8.02 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2.3 Hz), 8.18 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 12.80 (1H, s)。

## 【0358】

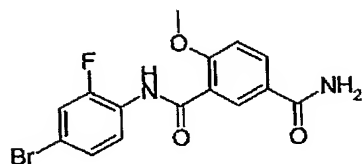
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  196 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 0.55 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

## 工程 C

3-N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-1) の調製

## 【0359】

## 【化80】



## 【0360】

N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン (PS-カルボジイミド) (1.24 mmol/g) 202 mg に工程Bで調製した6-メトキシイソフタラミン酸のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.25 モル) 0.5 mL、ベンゾトリアゾール-1-オール 1 水和物のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (0.25 M) 0.75 mL 及び 4-ブロモ-2-フルオロアニリン 20 mg を加えた。この混合物を室温で16時間振とうした後、60℃で24時間振とうした。マクロポラス=トリエチルアンモニウム=メチルポリスチレンカーボネート (MP-カーボネート) (2.64 mmol/g) 213 mg 及び N,N-ジメチルホルムアミド 0.5 mL を加え、室温で12時間振とうした。ポリスチレン固相担持試薬をろ別、N,N-ジメチルホルムアミド

ド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンで順次洗浄した後、ろ液及び洗液をあわせ濃縮した。得られた残渣をWaters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス (micromass社製ZMD) を用いて精製し、3-N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-メトキシイソフタリド9mg (22%) を得た。

## 【0361】

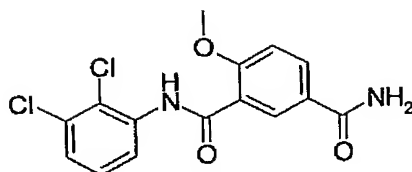
E S I (LC/MSポジティブモード)  $m/z$  367, 369 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.14分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

## [実施例1-3-2]

3-N-(2, 3-ジクロロフェニル)-4-メトキシイソフタリド (化合物1-3-2) の製造

## 【0362】

## 【化81】



## 【0363】

実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタリミン酸と2, 3-ジクロロアニリンから合成した。

E S I (LC/MSポジティブモード)  $m/z$  339, 341, 343 ( $M+H^+$ ) ; 3.24分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

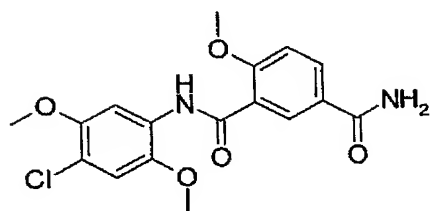
## 【0364】

## [実施例1-3-3]

3-N-(4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタリド (化合物1-3-3) の製造

## 【0365】

## 【化82】



## 【0366】

実施例1-3-1工程Cに記載の製造方法と同様の操作で6-メトキシイソフタリミン酸と4-クロロ-2, 5-ジメトキシアニリンから合成した。

E S I (LC/MSポジティブモード)  $m/z$  365, 367 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.09分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

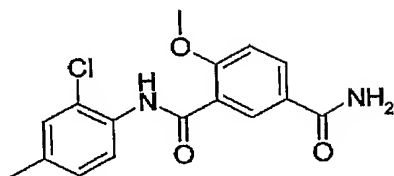
## 【0367】

## [実施例1-3-4]

N-3-(2-クロロ-4-メチルフェニル)-4-メトキシイソフタリド (化合物1-3-4) の製造

## 【0368】

## 【化 83】



## 【0369】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-クロロ-4-メチルアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  319, 321 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.23 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

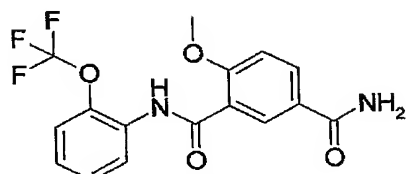
## 【0370】

## [実施例 1-3-5]

4-メトキシ-3-N-(2-トリフルオロメトキシフェニル)イソフタラミド (化合物 1-3-5) の製造

## 【0371】

## 【化 84】



## 【0372】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-トリフルオロメトキシアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  355 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.22 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

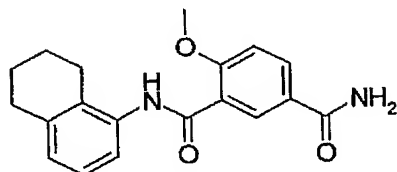
## 【0373】

## [実施例 1-3-6]

4-メトキシ-3-N-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)イソフタラミド (化合物 1-3-6) の製造

## 【0374】

## 【化 85】



## 【0375】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 1-アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  325 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.21 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

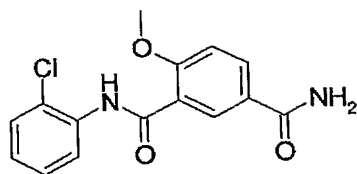
## 【0376】

## [実施例 1-3-7]

3-N-(2-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-7) の製造

## 【0377】

## 【化 86】



## 【0378】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-クロロアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  305, 307 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間: 2.95 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

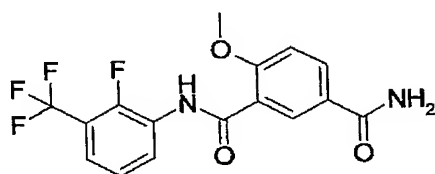
## 【0379】

## [実施例 1-3-8]

3-N-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-8) の製造

## 【0380】

## 【化 87】



## 【0381】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-フルオロ-3-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  357 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.19 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

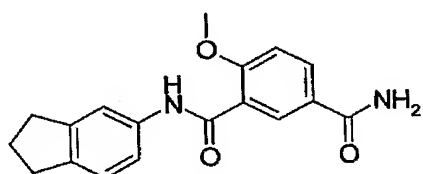
## 【0382】

## [実施例 1-3-9]

3-N-インダン-5-イル-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-9) の製造

## 【0383】

## 【化 88】



## 【0384】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と インダン-4-イル-アミンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  311 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.10 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

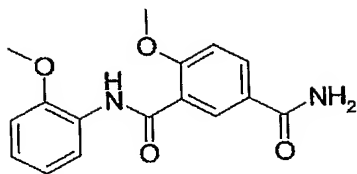
## 【0385】

## [実施例 1-3-10]

4-メトキシ-3-N-(2-メトキシフェニル)イソフタラミド (化合物 1-3-10) の製造

## 【0386】

## 【化89】



## 【0387】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-メトキシアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  301 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.53 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

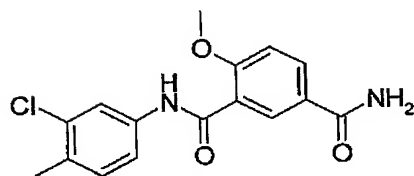
## 【0388】

## 【実施例 1-3-11】

3-N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-11) の製造

## 【0389】

## 【化90】



## 【0390】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 3-クロロ-4-メチルアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  319, 321 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.98 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

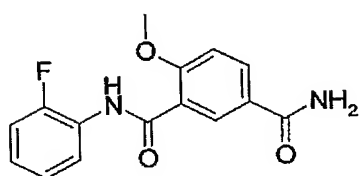
## 【0391】

## 【実施例 1-3-12】

3-N-(2-フルオロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-12) の製造

## 【0392】

## 【化91】



## 【0393】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-フルオロアニリンから合成した。

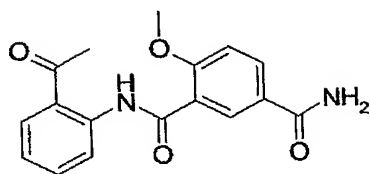
E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  289 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.73 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)

## 【実施例 1-3-13】

3-N-(2-アセチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-13) の製造

## 【0394】

## 【化92】



## 【0395】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-アセチルアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  313 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.80 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

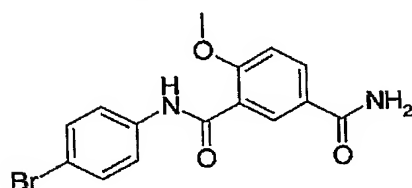
## 【0396】

## 【実施例 1-3-14】

3-N-(4-ブロモフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-14) の製造

## 【0397】

## 【化93】



## 【0398】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 4-ブロモアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  349, 351 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.95 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

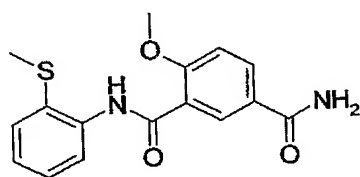
## 【0399】

## 【実施例 1-3-15】

4-メトキシ-3-N-(2-メチルスルファニルフェニル)イソフタラミド (化合物 1-3-15) の製造

## 【0400】

## 【化94】



## 【0401】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と (2-アミノ)フェニルメチルスルフィドから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  317 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.02 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

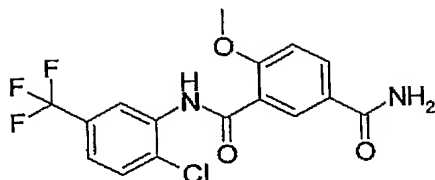
## 【0402】

## 【実施例 1-3-16】

3-N-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-16) の製造

## 【0403】

## 【化95】



## 【0404】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-クロロ-5-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  373, 375 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.30 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

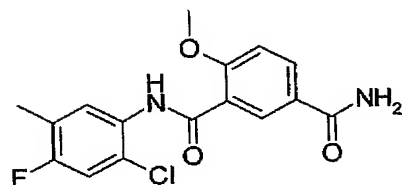
## 【0405】

## [実施例 1-3-17]

3-N-(2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-17) の製造

## 【0406】

## 【化96】



## 【0407】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-クロロ-4-フルオロ-5-メチルアニリンから合成した。

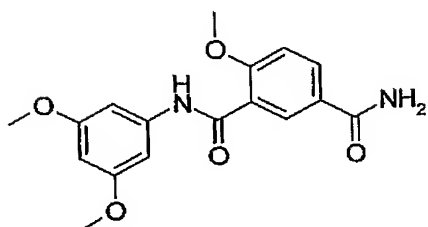
E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  337, 339 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.21 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)

## [実施例 1-3-18]

3-N-(3,5-ジメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-18) の製造

## 【0408】

## 【化97】



## 【0409】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 3,5-ジメトキシアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  331 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.43 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

## 【0410】

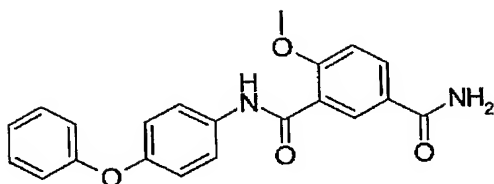
## [実施例 1-3-19]

4-メトキシ-3-N-(4-フェノキシフェニル)イソフタラミド (化合物 1-3-19) の製造



【0411】

【化98】



【0412】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 4-フェノキシアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  363 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.31 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

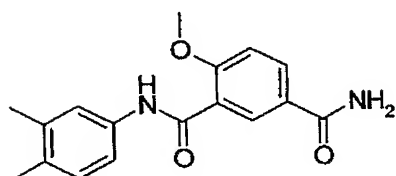
【0413】

[実施例 1-3-20]

3-N-(3, 4-ジメチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-20) の製造

【0414】

【化99】



【0415】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 3, 4-ジメチルアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  299 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.01 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

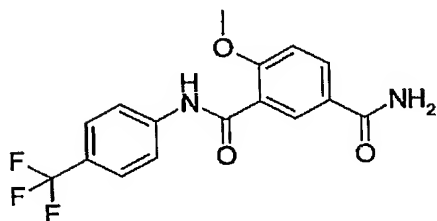
【0416】

[実施例 1-3-21]

4-メトキシ-3-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソフタラミド (化合物 1-3-21) の製造

【0417】

【化100】



【0418】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 4-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  339 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.09 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

【0419】

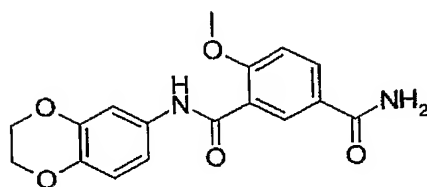
[実施例 1-3-22]

3-N-(2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イル)-4-メトキシ

イソフタラミド (化合物 1-3-22) の製造

【0420】

【化101】



【0421】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2, 3-ジヒドロベンゾ [1, 4] ジオキシン-6-イルアミンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  329 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.60 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

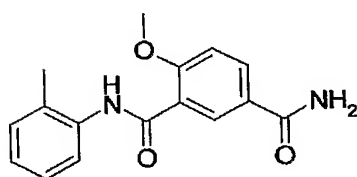
【0422】

[実施例 1-3-23]

4-メトキシ-3-N-オトリルイソフタラミド (化合物 1-3-23) の製造

【0423】

【化102】



【0424】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-メチルアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  285 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.49 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

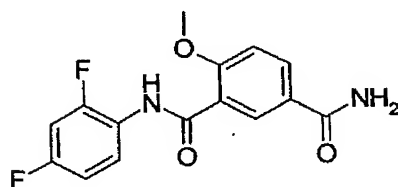
【0425】

[実施例 1-3-24]

3-N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-24) の製造

【0426】

【化103】



【0427】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2, 4-ジフルオロアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  307 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.79 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

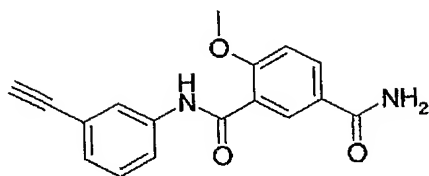
【0428】

[実施例 1-3-25]

3-N-(3-エチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-25) の製造

【0429】

【化104】



【0430】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 3-エチルアニリンから合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  295 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.89 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

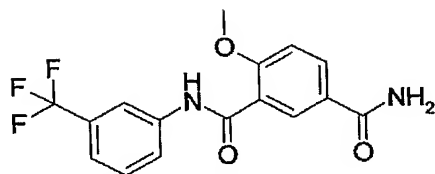
【0431】

[実施例 1-3-26]

4-メトキシ-3-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)イソフタラミド (化合物 1-3-26) の製造

【0432】

【化105】



【0433】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 3-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  339 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.05 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

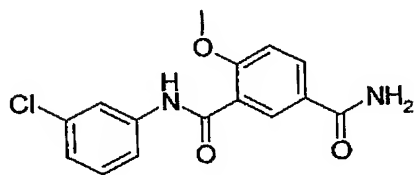
【0434】

[実施例 1-3-27]

3-N-(3-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-27) の製造

【0435】

【化106】



【0436】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 3-クロロアニリンから合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  305, 307 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.90 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

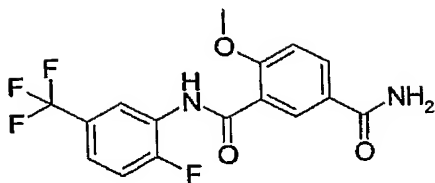
【0437】

[実施例 1-3-28]

3-N-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-28) の製造

【0438】

## 【化107】



## 【0439】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-フルオロ-5-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  357 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.19 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

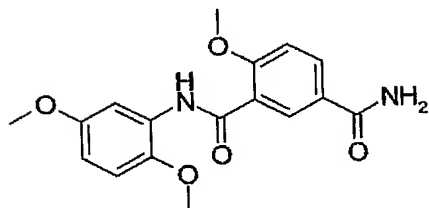
## 【0440】

## [実施例 1-3-29]

3-N-(2,5-ジメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-29) の製造

## 【0441】

## 【化108】



## 【0442】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2,5-ジメトキシアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  331 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.89 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

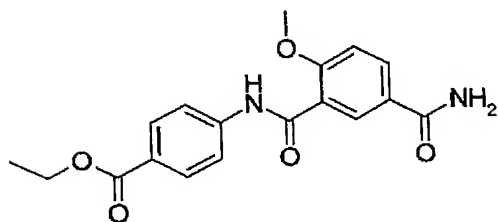
## 【0443】

## [実施例 1-3-30]

4-(5-カルバモイル-2-メトキシベンゾイルアミノ)安息香酸エチルエステル (化合物 1-3-30) の製造

## 【0444】

## 【化109】



## 【0445】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 4-アミノ安息香酸エチルから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  343 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.92 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

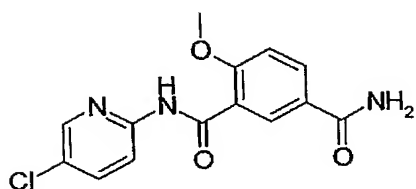
## 【0446】

## [実施例 1-3-31]

3-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-31) の製造

【0447】

【化110】



【0448】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-アミノ-5-クロロピリジンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 306, 308 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.77 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

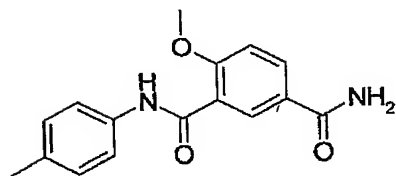
【0449】

[実施例 1-3-32]

4-メトキシ-3-N-(4-トリル)イソフタラミド (化合物 1-3-32) の製造

【0450】

【化111】



【0451】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 4-メチルアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 285 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.77 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

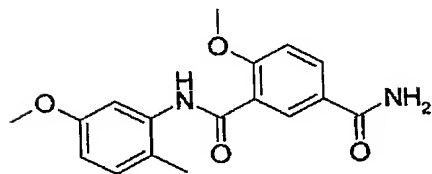
【0452】

[実施例 1-3-33]

4-メトキシ-3-N-(5-メトキシ-2-メチルフェニル)イソフタラミド (化合物 1-3-33) の製造

【0453】

【化112】



【0454】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 5-メトキシ-2-メチルアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 315 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.79 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

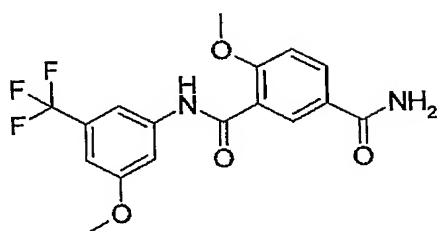
【0455】

[実施例 1-3-34]

4-メトキシ-3-N-(3-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニル)イソフタラミド (化合物 1-3-34) の製造

【0456】

【化113】



【0457】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 3-メトキシ-5-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 369 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.17 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

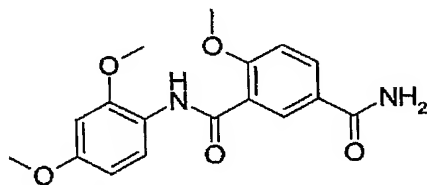
【0458】

[実施例 1-3-35]

3-N-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-35) の製造

【0459】

【化114】



【0460】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2,4-ジメトキシアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 331 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.77 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

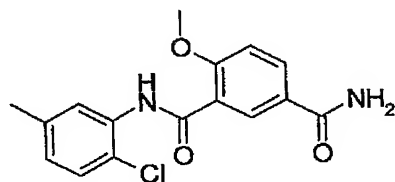
【0461】

[実施例 1-3-36]

3-N-(2-クロロ-5-メチルフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-36) の製造

【0462】

【化115】



【0463】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-クロロ-5-メチルアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 319, 321 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.18 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

【0464】

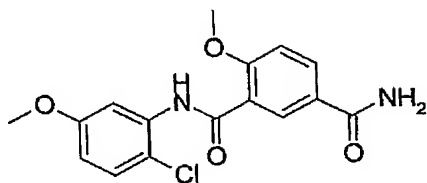
[実施例 1-3-37]

3-N-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物

1-3-37) の製造

【0465】

【化116】



【0466】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-クロロ-5-メトキシアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 335, 337 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.06 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

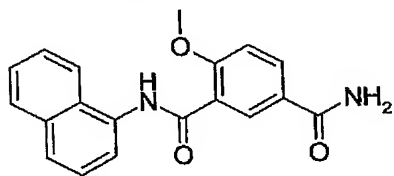
【0467】

[実施例 1-3-38]

4-メトキシ-3-N-ナフタレン-1-イル-イソフタラミド (化合物 1-3-38) の製造

【0468】

【化117】



【0469】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 1-ナフタレンアミンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 321 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.90 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

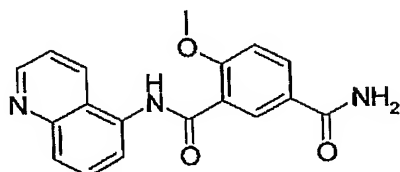
【0470】

[実施例 1-3-39]

4-メトキシ-3-N-キノリン-5-イル-イソフタラミド (化合物 1-3-39) の製造

【0471】

【化118】



【0472】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 5-アミノキノリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 322 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.93 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 5)。

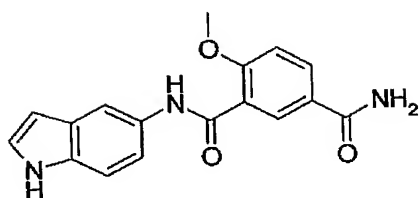
【0473】

[実施例 1-3-40]

3-N-(1H-インドール-5-イル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-40) の製造

【0474】

【化119】



【0475】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 5-アミノインドールから合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード) 310 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.44 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

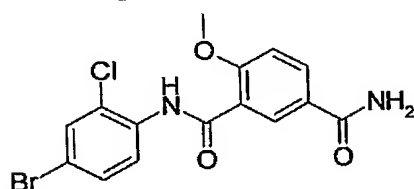
【0476】

[実施例 1-3-41]

3-N-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-41) の製造

【0477】

【化120】



【0478】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 4-ブromo-2-クロロアニリンから合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード) 383, 385, 387 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.39 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

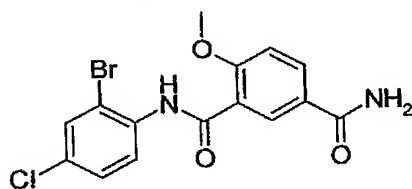
【0479】

[実施例 1-3-42]

3-N-(2-ブromo-4-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-42) の製造

【0480】

【化121】



【0481】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-ブromo-4-クロロアニリンから合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード) 383, 385, 387 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.36 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

【0482】

[実施例 1-3-43]

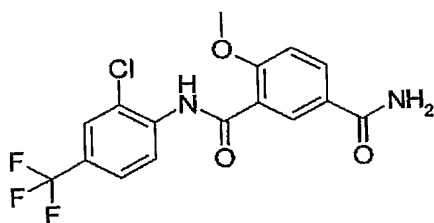
3-N-(2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-メトキシイソフタラ



ミド (化合物 1-3-43) の製造

【0483】

【化122】



【0484】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-クロロ-4-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 373, 375 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.47 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

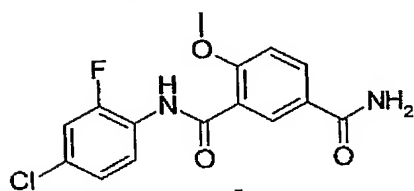
【0485】

【実施例 1-3-44】

3-N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-44) の製造

【0486】

【化123】



【0487】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 4-クロロ-2-フルオロアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 323, 325 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.09 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

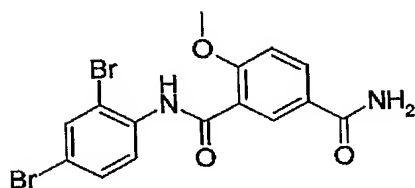
【0488】

【実施例 1-3-45】

3-N-(2,4-ジブロモフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-45) の製造

【0489】

【化124】



【0490】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2,4-ジブromoアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 427, 429, 431 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.42 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

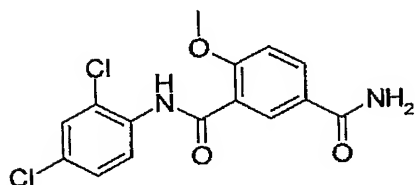
【0491】

【実施例 1-3-46】

3-N-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-46) の製造

【0492】

【化125】



【0493】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2, 4-ジクロロアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 339, 341, 343 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.32 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

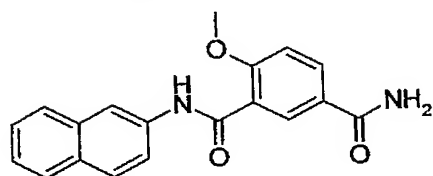
【0494】

[実施例 1-3-47]

4-メトキシ-3-N-ナフタレン-2-イル-イソフタラミド (化合物 1-3-47) の製造

【0495】

【化126】



【0496】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-ナフタレンアミンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 321 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.10 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

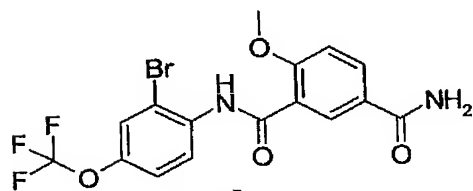
【0497】

[実施例 1-3-48]

3-N-(2-ブロモ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-4-メトキシイソフタラミド (化合物 1-3-48) の製造

【0498】

【化127】



【0499】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-ブロモ-4-トリフルオロメトキシアニリンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 433, 435 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.62 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

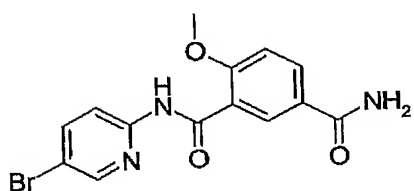
【0500】

[実施例 1-3-49]

3-N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-メトキシイソフタラミドの製造

【0501】

【化128】



【0502】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-アミノ-5-ブロモピリジンから合成した。

E S I (L C / M S ポジティブモード) 350, 352 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.86 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

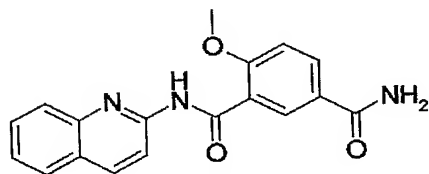
【0503】

[実施例 1-3-50]

4-メトキシ-3-N-キノリン-2-イルイソフタラミドの製造

【0504】

【化129】



【0505】

実施例 1-3-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 6-メトキシイソフタラミン酸と 2-アミノキノリンから合成した。

E S I (L C / M S ポジティブモード) 322 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.42 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

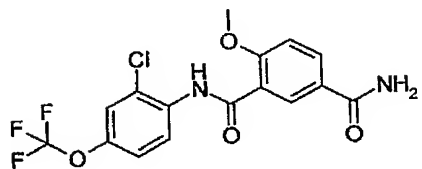
【0506】

[実施例 1-4-1]

3-N-(4-トリフルオロメトキシ-2-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミドの製造

【0507】

【化130】



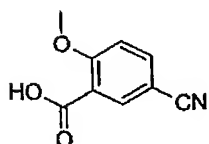
【0508】

工程 A

5-シアノ-2-メトキシ安息香酸の調製 (C A S 登録番号: 84923-71-7)

【0509】

【化131】



【0510】

実施例 1-3-1 工程 A で得られた 5-シアノ-2-メトキシ安息香酸メチル 2 g を 1, 4-ジオキサン 28 mL に溶解し、2.5 モル水酸化ナトリウム水溶液 21 mL を加えた。室温で 30 分攪拌した後、氷浴中で冷却し、1 モル塩酸 50 mL を用いて反応液を中和した。この水溶液を塩化メチレンで 6 回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、塩化メチレンで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、塩化メチレンを減圧下留去した。得られた固体を、減圧下乾燥し、5-シアノ-2-メトキシ安息香酸 1.6 g (87%) を得た。

## 【0511】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.91 (3H, s), 7.32 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.98 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.0 Hz), 8.02 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 13.15 (1H, s)。

## 【0512】

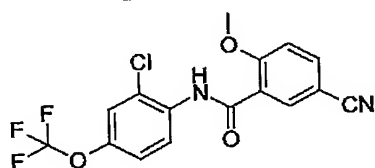
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  178 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 1.94 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

## 工程 B

5-シアノ-N-(4-トリフルオロメトキシ-2-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミドの調製

## 【0513】

## 【化 132】



## 【0514】

工程 A で得られた 5-シアノ-2-メトキシ安息香酸 0.73 g と N, N-ジメチルホルムアミド 16  $\mu$ L をジクロロメタン 18 mL に溶解し、0℃に冷却した。この溶液に塩化オキサリル 0.54 mL を少しずつ加えた後、室温で 2.7 時間攪拌した。反応液を減圧下留去し乾燥することにより得られた淡黄色固体を、4-トリフルオロメトキシ-2-クロロアニリン 0.95 g と N, N-ジイソプロピルエチルアミン 2.1 mL をテトラヒドロフラン 20 mL に溶解した溶液に、テトラヒドロフラン 10 mL を用い加えた。室温で終夜攪拌後、テトラヒドロフランを減圧下留去した。得られた固体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより塩化メチレンを溶出溶媒として用い精製し、5-シアノ-N-(4-トリフルオロメトキシ-2-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミド 1.37 g (90%) を得た。

## 【0515】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.13 (3H, s), 7.48 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.09 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.1 Hz), 8.30 (1H, s), 8.37 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 10.41 (1H, s)。

## 【0516】

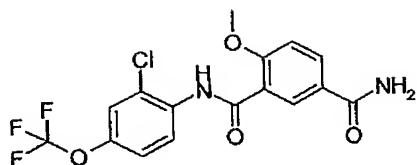
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  371, 373 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.54 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 2)。

## 工程 C

3-N-(4-トリフルオロメトキシ-2-クロロフェニル)-4-メトキシイソフタラミドの調製

## 【0517】

## 【化133】



## 【0518】

実施例1-1-1工程Eと同様の操作で、工程Bで得られた5-シアノー-N-(4-トリフルオロメトキシ-2-クロロフェニル)-2-メトキシベンズアミドから合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.19 (3H, s), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 8.12 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2.4 Hz), 8.64 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ )。

## 【0519】

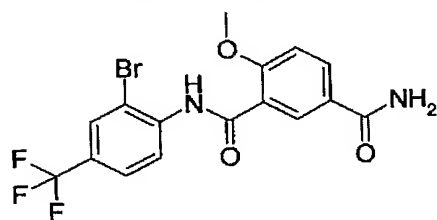
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  389, 391 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.46分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

## [実施例1-4-2]

3-N-(2-ブロモ-4-トリフルオロメチルフェニル)-4-メトキシイソフタミドの製造

## 【0520】

## 【化134】



## 【0521】

実施例1-4-1工程Bおよび工程Cに記載の製造方法と同様の操作で5-シアノー-2-メトキシ安息香酸と2-ブロモ-4-トリフルオロメチルアニリンから合成した。

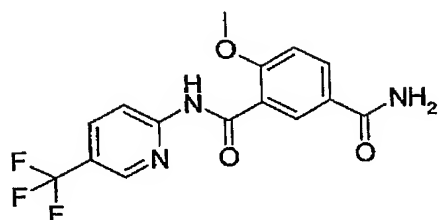
ESI (LC/MS ポジティブモード) 417, 419 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.52分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)

## [実施例1-4-3]

4-メトキシ-3-N-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-イソフタミドの製造

## 【0522】

## 【化135】



## 【0523】

実施例1-4-1工程Bおよび工程Cに記載の製造方法と同様の操作で5-シアノー-2-メトキシ安息香酸と2-アミノ-5-トリフルオロメチルピリジンから合成した。

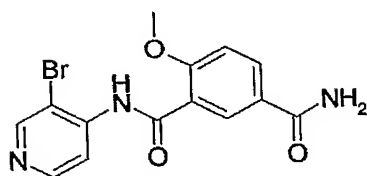
ESI (LC/MS ポジティブモード) 340 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.02分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

## 【0524】

## [実施例1-4-4]

3-N-(3-ブロモピリジン-4-イル)-4-メトキシイソフタラミドの製造  
【0525】

【化136】



【0526】

実施例 1-4-1 工程 B および 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 5-シアノ-2-メトキシ安息香酸と 4-アミノ-3-ブロモピリジンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 350, 352 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.0 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

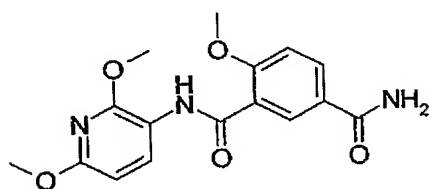
【0527】

[実施例 1-4-5]

3-N-(2,6-ジメトキシピリジン-3-イル)-4-メトキシイソフタラミドの製造

【0528】

【化137】



【0529】

実施例 1-4-1 工程 B および 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 5-シアノ-2-メトキシ安息香酸と 3-アミノ-2,6-ジメトキシピリジンから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード) 332 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.94 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

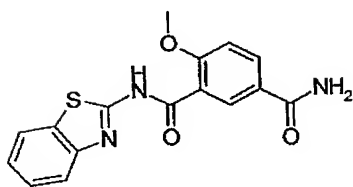
【0530】

[実施例 1-4-6]

N-ベンゾチアゾール-2-イル-4-メトキシイソフタルアミドの製造

【0531】

【化138】



【0532】

実施例 1-4-1 工程 B および 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 5-シアノ-2-メトキシ安息香酸と 2-アミノベンゾチアゾールから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  328 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.77 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

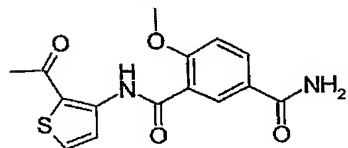
【0533】

[実施例 1-4-7]

N-(2-アセチルチオフェン-3-イル)-4-メトキシイソフタルアミドの製造

【0534】

## 【化139】



## 【0535】

実施例1-4-1工程Bおよび工程Cに記載の製造方法と同様の操作で5-シアノ-2-メトキシ安息香酸と2-アセチル-3-アミノチオフエンから合成した。

E S I (L C / M S ポジティブモード)  $m/z$  319 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.70分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

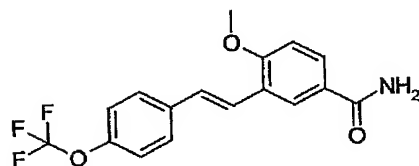
## 【0536】

## 【実施例2-1-1】

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミド (化合物2-1-1) の製造

## 【0537】

## 【化140】



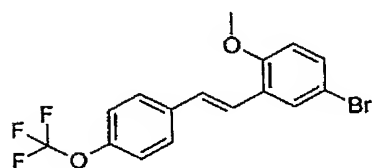
## 【0538】

## 工程A

4-ブロモ-1-メトキシ-2-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンゼンの調製

## 【0539】

## 【化141】



## 【0540】

60%オイル懸濁水素化ナトリウム20.5mgをn-ヘキサンで洗浄後、テトラヒドロフラン2mLに懸濁させた。この懸濁液に(4-トリフルオロメトキシベンジル)ホスホン酸ジエチル0.13mLを窒素気流中氷冷下で加えた後、5分間加熱還流した。この混合液を再び氷浴中で冷却し、5-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒド(CAS登録番号: 25016-01-7)0.1gを加えた。反応混合液を室温で6時間攪拌した後水中に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル5g)により酢酸エチル及びn-ヘキサン1対10混合液を溶出溶媒として用い精製し、4-ブロモ-1-メトキシ-2-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンゼン152mg(88%)を得た。

## 【0541】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 6.77 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 2.4 Hz), 7.52, (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.6

7 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

【0542】

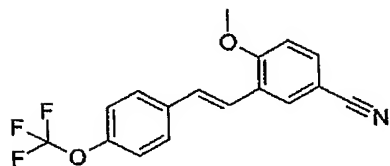
EIMS m/z 372、374 (M<sup>+</sup>)。

#### 工程B

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]  
ベンズニトリルの調製

【0543】

【化142】



【0544】

実施例1-1-1工程Dに記載の方法と同様の操作で工程Aで得られた4-ブロモ-1-メトキシ-2-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンゼンから合成した。

【0545】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.95 (3H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【0546】

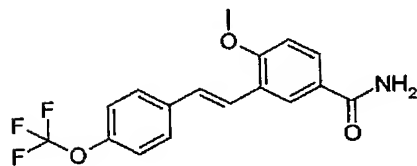
EIMS m/z 319 (M<sup>+</sup>)。

#### 工程C

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]  
ベンズアミド (化合物2-1-1) の調製

【0547】

【化143】



【0548】

実施例1-1-1工程Eに記載の方法と同様の操作で、工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズニトリルから合成した。

【0549】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.92 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

【0550】

ESI (LC/MS ポジティブモード) m/z 338 (M+H<sup>+</sup>) ; 保持時間 2.91分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

【実施例2-2-1】

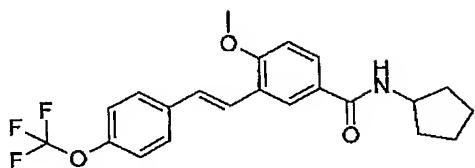
N-シクロペンチル-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシ



ーフェニル) ビニル] ベンズアミド (化合物 2-2-1) の製造

【0551】

【化144】



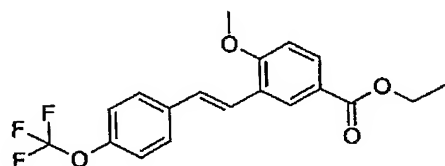
【0552】

#### 工程A

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸エチルの調製

【0553】

【化145】



【0554】

60%オイル懸濁水素化ナトリウム0.7gをn-ヘキサンで洗浄後、テトラヒドロフラン48mLに懸濁させた。この懸濁液に(4-トリフルオロメトキシベンジル)ホスホン酸ジエチル5.78gを窒素気流中氷冷下で加えた後、5分間加熱還流した。この混合液を再び氷浴中で冷却し、実施例1-2-1工程Cで得られた3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチル3.5gを加えた。反応混合液を室温で一晩攪拌した後水中に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムはろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液及び洗液をあわせ、酢酸エチルを減圧下留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100g)により酢酸エチル及びn-ヘキサン20対1混合液を溶出溶媒として用い精製し、4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸エチル5.5g(90%)を得た。

【0555】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.95 (3H, s), 4.39 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )。

【0556】

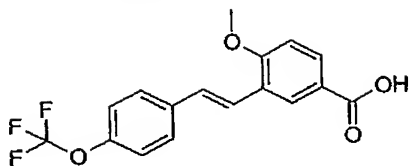
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  367 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 4.21分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

#### 工程B

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸の調製

【0557】

## 【化146】



## 【0558】

工程Aで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸エチル 4.5 gをメタノール 40 mLに溶解し、20%水酸化カリウム水溶液 16 mLを加えた。この溶液を 80℃で2時間攪拌した後、室温に冷却した。1モル塩酸 60 mLを用い pHを約 3に調製した後、生じた析出物はろ別、水で洗浄後、五酸化二りん上減圧下乾燥し、4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸 4.1 g (99%)を得た。

## 【0559】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.98 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2.1 Hz), 8.34 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ )。

## 【0560】

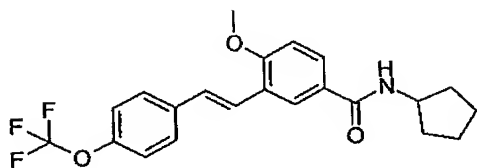
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  339 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 3.88 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

## 工程C

N-シクロペンチル-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミド (化合物 2-2-1) の製造

## 【0561】

## 【化147】



## 【0562】

実施例 1-2-2 工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸とシクロペンチルアミンから合成した。

## 【0563】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.52-1.72 (4H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.25-4.40 (1H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=16.9\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=16.9\text{ Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2.3 Hz), 8.13 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ )。

## 【0564】

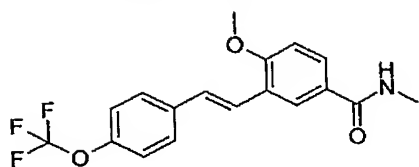
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  406 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 3.89 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

## [実施例 2-2-2]

4-メトキシ-N-メチル-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミド (化合物 2-2-2) の製造

## 【0565】

## 【化148】



## 【0566】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸とメチルアミン塩酸塩から合成した。

## 【0567】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.92 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=8.9\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )。

## 【0568】

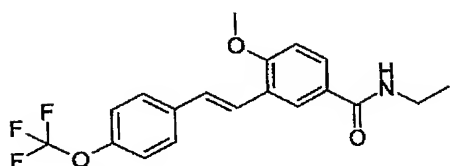
ESI (LC/MSポジティブモード)  $m/z$  352 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 3.40分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

## 【実施例2-2-3】

N-エチル-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミド (化合物2-2-3) の製造

## 【0569】

## 【化149】



## 【0570】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸とエチルアミン塩酸塩から合成した。

## 【0571】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.24 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.42 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.96 (3H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )。

## 【0572】

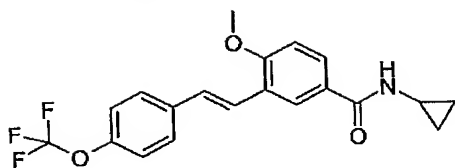
ESI (LC/MSポジティブモード)  $m/z$  366 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 3.55分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

## 【実施例2-2-4】

N-シクロプロピル-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミド (化合物2-2-4) の製造

## 【0573】

## 【化150】



## 【0574】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸とシクロプロピルアミンから合成した。

## 【0575】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.59-0.70 (2H, m), 0.76-0.89 (2H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 3.95 (3H, s), 7.06 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2.3 Hz), 8.11 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ )。

## 【0576】

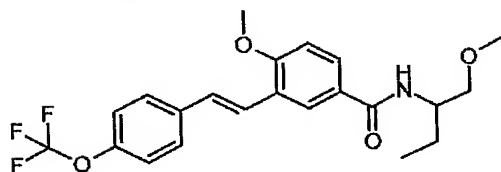
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  378 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 3.55 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

## 【実施例 2-2-5】

4-メトキシ-N-(1-メトキシメチルプロピル)-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミド (化合物 2-2-5) の製造

## 【0577】

## 【化151】



## 【0578】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と 2-アミノ-1-メトキシブタンから合成した。

## 【0579】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.48-1.80 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.40-3.56 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.10-4.25 (1H, m), 7.08 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=16.9\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=16.9\text{ Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 2.3 Hz), 8.15 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ )。

## 【0580】

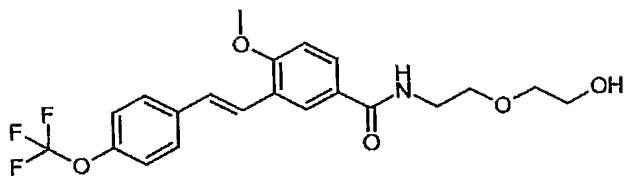
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  424 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 3.72 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

## 【実施例 2-2-6】

N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]ベンズアミド (化合物 2-2-6) の製造

## 【0581】

## 【化152】



## 【0582】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と 2-(2-アミノエトキシ)-エタノールから合成した。

## 【0583】

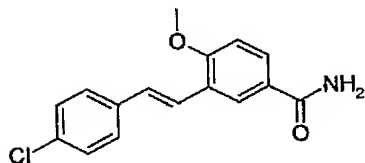
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  426 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.09 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

## 【実施例 2-2-7】

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシベンズアミド (化合物 2-2-7) の製造

## 【0584】

## 【化153】



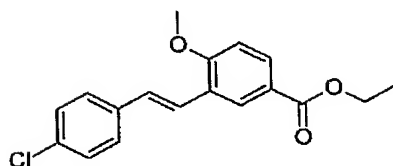
## 【0585】

## 工程 A

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸エチルの調製

## 【0586】

## 【化154】



## 【0587】

実施例 2-2-1 工程 A に記載の方法と同様の操作で、(4-クロロベンジル)ホスホン酸ジエチルと実施例 1-2-1 工程 C で得られた 3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチルから合成した。

## 【0588】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.98 (3H, s), 4.38 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  $2.4\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ )。

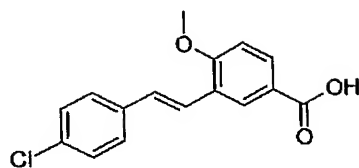
## 【0589】

## 工程 B

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸の調製

## 【0590】

【化155】



【0591】

実施例 2-2-1 工程 B に記載の製造方法と同様の操作で、工程 A で得られた 3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸エチルを用いて合成した。

【0592】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.94 (3H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  $2.1\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 12.8 (s, 1H)。

【0593】

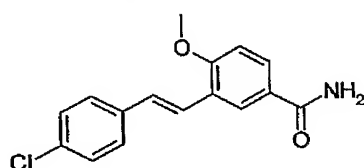
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  289, 291 ( $M+H^+$ ); 保持時間 4.00 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

工程 C

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシベンズアミドの調製

【0594】

【化156】



【0595】

実施例 1-2-1 工程 G に記載の製造方法と同様の操作で、工程 B で得られた 3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸から合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.92 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  $2.0\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, br s), 8.21 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ )。

【0596】

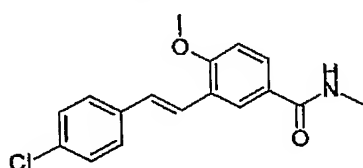
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  288, 290 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.48 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

【実施例 2-2-8】

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド (化合物 2-2-8) の製造

【0597】

【化157】



## 【0598】

実施例 1-2-1 工程 G に記載の製造方法と同様の操作で 3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸とメチルアミン塩酸塩から合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.02 (3H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 3.92 (3H, s), 6.16 (1H, bs), 6.90 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2.3 Hz), 8.01 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ )。

## 【0599】

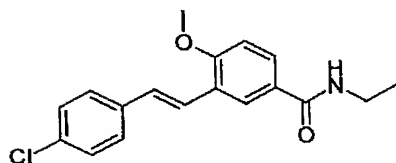
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  302 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.31 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

## [実施例 2-2-9]

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-N-エチル-4-メトキシベンズアミド (化合物 2-2-9) の製造

## 【0600】

## 【化 158】



## 【0601】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸とエチルアミン塩酸塩から合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.14 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.30 (2H, dq,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 7.11 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2.3 Hz), 8.16 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, bt,  $J=5.3\text{ Hz}$ )。

## 【0602】

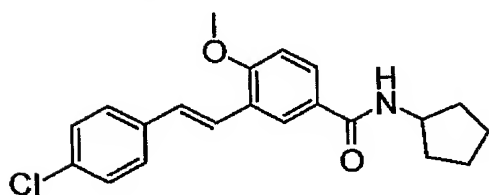
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  316, 318 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.81 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

## [実施例 2-2-10]

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-N-シクロペンチル-4-メトキシベンズアミド (化合物 2-2-10) の製造

## 【0603】

## 【化 159】



## 【0604】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸とシクロペンチルアミンから合成した。

## 【0605】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.42-1.61 (4H, m), 1.61-1.80 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.21-4.26 (1H, m), 7.10 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, bd,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

## 【0606】

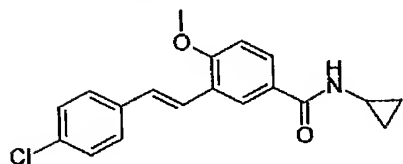
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  356, 358 ( $M+H^+$ ); 保持時間 4.20分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

## 【実施例2-2-11】

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-N-シクロプロピル-4-メトキシベンズアミド (化合物2-2-11) の製造

## 【0607】

## 【化160】



## 【0608】

実施例1-2-2工程Cに記載の製造方法と同様の操作で3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ安息香酸とシクロプロピルアミンから合成した。

## 【0609】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.50-0.62 (2H, m), 0.62-0.78 (2H, m), 2.74-2.92 (1H, m), 3.91 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, bd,  $J=4.0\text{Hz}$ ).

## 【0610】

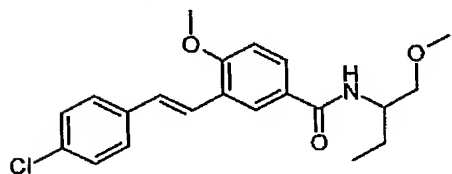
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  328, 330 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.82分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

## 【実施例2-2-12】

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-N-(1-メトキシメチル-プロピル)-ベンズアミド (化合物2-2-12) の製造

## 【0611】

## 【化161】



## 【0612】

実施例1-2-2工程Cに記載の製造方法と同様の操作で3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ安息香酸と2-アミノ-1-メトキシブタンから合成した。



## 【0613】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.98 (3H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.48-1.80 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.40-3.56 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.11-4.25 (1H, m), 7.05 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=16.7\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=16.7\text{Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )。

## 【0614】

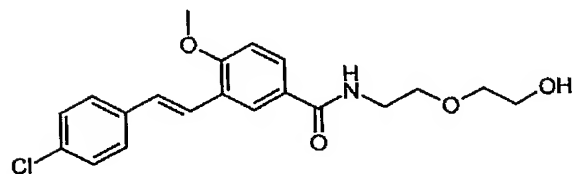
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  374, 376 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 4.02分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

## [実施例 2-2-13]

3-[ (E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチル]-4-メトキシベンズアミド (化合物 2-2-13) の製造

## 【0615】

## 【化162】



## 【0616】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で 3-[ (E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ安息香酸と 2-(2-アミノエトキシ)-エタノールから合成した

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.54-3.73 (8H, m), 3.95 (3H, s), 7.06 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ )。

## 【0617】

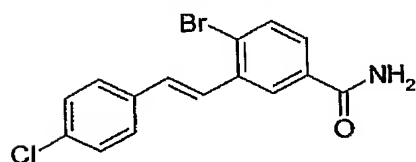
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  376, 378 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 3.37分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

## [実施例 2-2-14]

4-ブromo-3-[ (E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-ベンズアミド (化合物 2-2-14) の製造

## 【0618】

## 【化163】



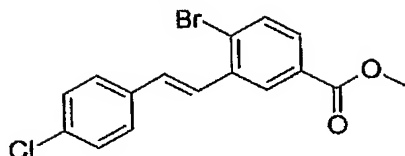
## 【0619】

工程 A

4-ブromo-3-[ (E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-安息香酸メチルの調製

## 【0620】

【化164】



【0621】

実施例 2-2-1 工程 A に記載の製造方法と同様の操作で、4-クロロベンジルホスホン酸ジエチルと 3-ホルミル-4-ブロモ安息香酸メチルから合成した。

E S I (L C / M S ポジティブモード) 351, 353 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間: 4.77 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

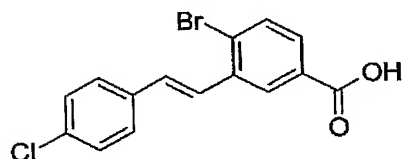
【0622】

工程 B

4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-安息香酸の調製

【0623】

【化165】



【0624】

実施例 2-2-1 工程 B に記載の製造方法と同様の操作で、工程 A で得られた 4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-安息香酸メチルから合成した。

【0625】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.37 (1H, d, 16.2 Hz), 7.45 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 7.48 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.76-7.84 (2H, m), 8.32 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 13.32 (1H, bs)。

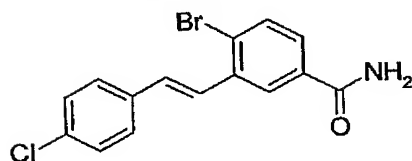
【0626】

工程 C

4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-ベンズアミド (化合物 2-2-14) の調製

【0627】

【化166】



【0628】

実施例 2-2-1 工程 C に記載の製造方法と同様の操作で、工程 B で得られた 4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-安息香酸から合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.26 (1H, d, 16.1 Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.65 (1H, dd,  $J=8.3$  Hz, 1.9 Hz), 7.72 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J=1.9$  Hz)。

【0629】

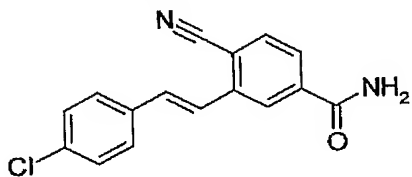
ESI (LC/MS ポジティブモード) 336, 338 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.7 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

[実施例 2-2-15]

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-シアノベンズアミド (化合物 2-2-15) の製造

【0630】

【化167】



【0631】

実施例 1-1-1 工程 D に記載の製造方法と同様の操作で、実施例 2-2-14 で得られた 4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-ベンズアミドから合成した。

【0632】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.42 (1H, d, 16.4 Hz), 7.52 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=16.4$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.76 (1H, bs), 7.89 (1H, dd,  $J=8.3$  Hz, 1.3 Hz), 7.97 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.28 (1H, bs), 8.45 (1H, d,  $J=1.3$  Hz)。

【0633】

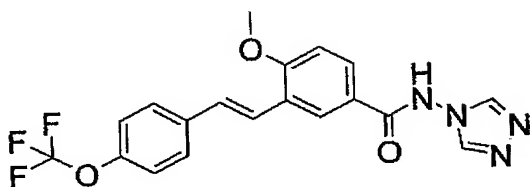
ESI (LC/MS ポジティブモード) 324, 326 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.4 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

[実施例 2-2-16]

4-メトキシ-N-[1, 2, 4] トリアゾール-4-イル-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル] ベンズアミド (化合物 2-2-16) の製造

【0634】

【化168】



【0635】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル] 安息香酸と 4-アミノ-1, 2, 4-トリアゾールから合成した。

【0636】

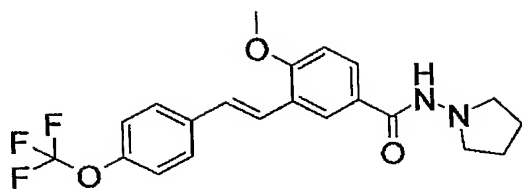
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  405 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.75 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 2)。

[実施例 2-2-17]

4-メトキシ-N-ピロリジン-1-イル-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル] ベンズアミド (化合物 2-2-17) の製造

【0637】

【化169】



【0638】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と 1-アミノピロリジン塩酸塩から合成した。

【0639】

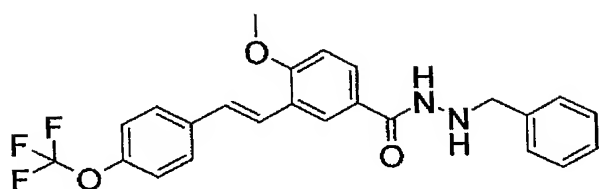
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  407 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.44 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 2)。

[実施例 2-2-18]

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸 N'-ベンジルヒドラジド (化合物 2-2-18) の製造

【0640】

【化170】



【0641】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸とベンジルヒドラジン塩酸塩から合成した。

【0642】

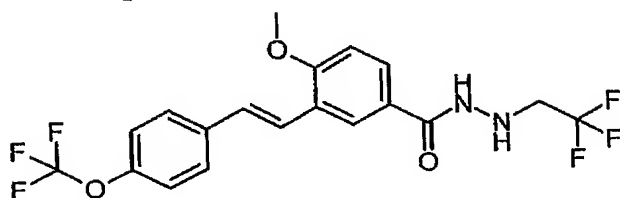
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  443 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.57 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 2)。

[実施例 2-2-19]

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸 N'-(2,2,2-トリフルオロエチル)ヒドラジド (化合物 2-2-19) の製造

【0643】

【化171】



【0644】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と 2,2,2-トリフルオロエチルヒドラジンから合成した。

【0645】

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  435 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.

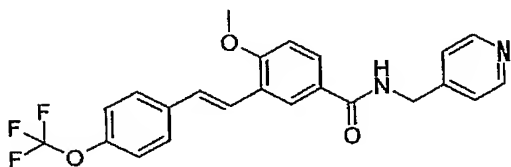
57分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

【実施例2-2-20】

4-メトキシ-N-ピリジン-4-イルメチル-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミドの製造

【0646】

【化172】



【0647】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と4-(アミノメチル)ピリジンから合成した。

【0648】

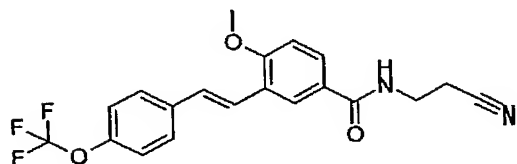
ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  429 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.67分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

【実施例2-2-21】

N-(2-シアノエチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミドの製造

【0649】

【化173】



【0650】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と3-アミノプロピオニトリルから合成した。

【0651】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.70 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.66 (2H, q,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.87 (3H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.13 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ )。

【0652】

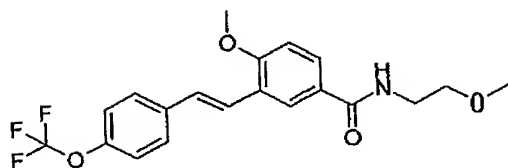
ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  391 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.42分(高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

【実施例2-2-22】

4-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミドの製造

【0653】

## 【化174】



## 【0654】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と 2-メトキシエチルアミンから合成した。

## 【0655】

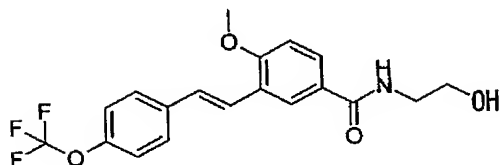
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  396 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.45 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

## 【実施例 2-2-23】

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミドの製造

## 【0656】

## 【化175】



## 【0657】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と 2-アミノエタノールから合成した。

## 【0658】

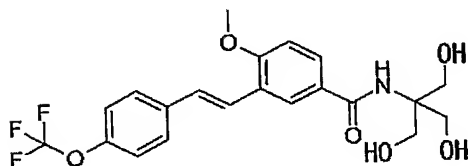
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  382 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.08 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

## 【実施例 2-2-24】

N-(2-ヒドロキシ-1,1-ビス(ヒドロキシメチル)エチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミドの製造

## 【0659】

## 【化176】



## 【0660】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンから合成した。

## 【0661】

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  442 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.37 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

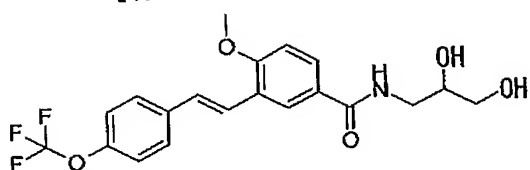
## 【実施例 2-2-25】

N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-

トリフルオロメトキシフェニル) - ビニル] - ベンズアミドの製造

【0662】

【化177】



【0663】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と3-アミノ-1,2-プロパンジオールから合成した。

【0664】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.20-3.30 (1H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.61 (1H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.85 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.30-7.50 (4H, m), 7.72 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.5\text{ Hz}$ ,  $2.0\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, bs)。

【0665】

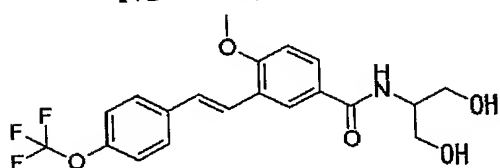
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  412 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.33分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

【実施例2-2-26】

N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミドの製造

【0666】

【化178】



【0667】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と2-アミノ-1,3-プロパンジオールから合成した。

【0668】

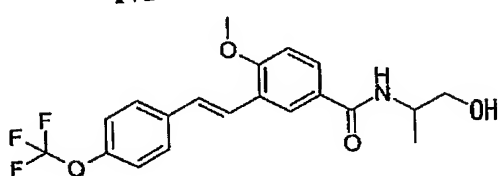
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  412 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.29分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

【実施例2-2-27】

N-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]ベンズアミドの製造

【0669】

【化179】



【0670】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と (±)-2-アミノ-1-プロパノールから合成した。

【0671】

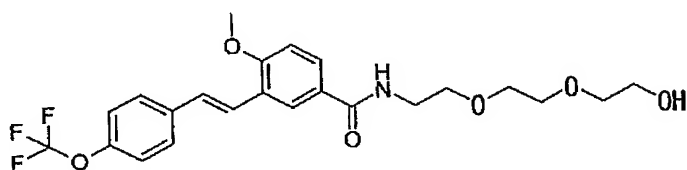
E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  396 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.21 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

【実施例 2-2-28】

N- {2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エトキシ]-エチル}-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミドの製造

【0672】

【化180】



【0673】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と 2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチルアミンから合成した。

【0674】

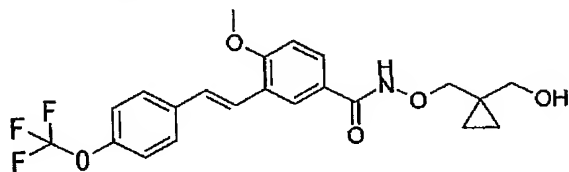
E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  470 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.43 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

【実施例 2-2-29】

N-(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメトキシ)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミドの製造

【0675】

【化181】



【0676】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と O-(3-ヒドロキシ-2-シクロプロピリデン)プロピル-ヒドロキシルアミンから合成した。

【0677】

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  438 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.64 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

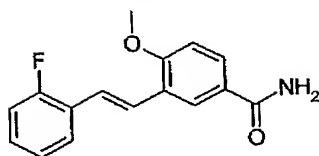
【実施例 2-2-30】

3-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの製造

【0678】



【化182】



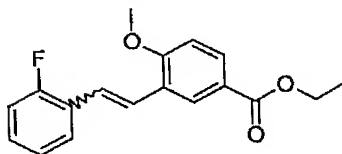
【0679】

工程A

3-[2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ安息香酸エチルの調製

【0680】

【化183】



【0681】

ポリマー担持トリフェニルホスフィン 1.0 g (Fluka社製、CAS番号39319-11-4)、2-フルオロベンジルブロミド 1.1 g に N, N-ジメチルホルムアミド 5 mL を加え、80℃で10時間攪拌した。反応物をろ過後、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノールで洗浄し、残渣を減圧下乾燥して、ポリマー担持(2-フルオロベンジル)トリフェニルホスホニウムブロミドを調製した。このうち144 mg を実施例1-2-1工程Cで得られた3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチル 30 mg のメタノール溶液(2 mL)に加えた。28%ナトリウムメトキシド 80 μL を加えた後、封管して70℃で4時間攪拌した。残渣を酢酸エチルで希釈し、精製水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を減圧下乾燥し、3-[2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ安息香酸エチル 33 mg (80%) を得た。

【0682】

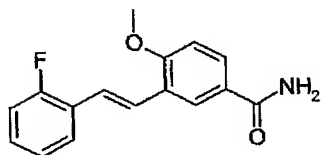
ESI (LC/MS ポジティブモード) m/z 287 (M+H<sup>+</sup>) ; 保持時間 3.67 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

工程B

3-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの調製

【0683】

【化184】



【0684】

工程Aで得られた3-[2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ安息香酸エチル 30 mg を四塩化炭素 3 mL に溶解し、ヨウ素 3 mg を加えて、室温で7日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和二亜硫酸ナトリウム水溶液、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をメタノール 2 mL に溶解し、この溶液に20%水酸化カリウム水溶液 100 μL を加え、60℃で3時間攪拌した。反応液に0.1 M塩酸をpH 2付近になるまで少しずつ加えた後、この混合物を酢酸エチルで希釈し、精製水、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を減圧

下濃縮した。残渣をN, N-ジメチルホルムアミド5 mLに溶解し、塩化アンモニウム1 mg、ベンゾトリアゾール-1-オール水和物24 mg、及び(3-ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド塩酸塩30 mg、N, N-ジイソプロピルエチルアミン54  $\mu$ Lを加えた。この溶液を室温で15時間攪拌した後、0.1 M塩酸5 mL加えた。この混合物を酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をエタノールで洗浄後、減圧下乾燥し、3-[ (E)-2-(2-フルオロフェニル)-4-メトキシベンズアミド14 mg (51%)を得た。

## 【0685】

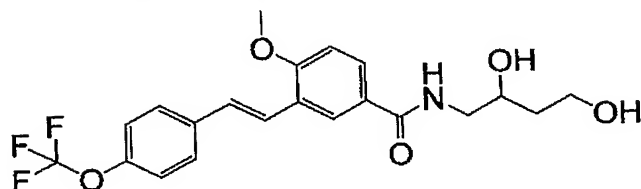
E SI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  272 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.84分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

## 【実施例2-2-31】

N-(2, 4-ジヒドロキシブチル)-4-メトキシ-3-[ (E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ビニル] ベンズアミド (化合物2-2-31) の製造

## 【0686】

## 【化185】



## 【0687】

実施例2-2-1工程Bで得られた4-メトキシ-3-[ (E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ビニル] 安息香酸814 mgをN, N-ジメチルホルムアミド9  $\mu$ Lとジクロロメタン10 mLに溶解し、二塩化オキサリル0.32 mLを少しずつ加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、乾燥することにより得られた淡黄色固体850 mgのうち200 mgと4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸100 mgを2 mLのN, N-ジメチルホルムアミドに溶解した。この溶液にN, N-ジイソプロピルエチルアミン293  $\mu$ Lを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を分取高速液体クロマトグラフィーで精製し、3-ヒドロキシ-4-{4-メトキシ-3-[ (E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ビニル] ベンゾイルアミノ}酪酸55 mg (22%)を得た。

## 【0688】

ここで得られた3-ヒドロキシ-4-{4-メトキシ-3-[ (E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ビニル] ベンゾイルアミノ}酪酸27 mgとN-メチルモルホリン15  $\mu$ Lを窒素雰囲気下3 mLのテトラヒドロフランに溶解させ、-15℃に冷却した。この溶液にクロロギ酸エチル13  $\mu$ Lを加え15分攪拌した後、水素化ホウ素リチウム18.4 mgを加えた。-15℃で30分攪拌した後、水1 mLを加え反応をクエンチした。反応混合物を分取高速液体クロマトグラフィーで精製し、N-(2, 4-ジヒドロキシブチル)-4-メトキシ-3-[ (E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ビニル]-4-ベンズアミド21 mg (78%)を得た。

## 【0689】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.40-1.52 (1H, m), 1.56-1.68 (1H, m), 3.19-3.40 (4H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.92 (3H, s), 7.12 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=16.6$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=16.6$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 2.1 Hz), 8.20 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.36 (1H, bt,  $J=5.1$  Hz)。

## 【0690】

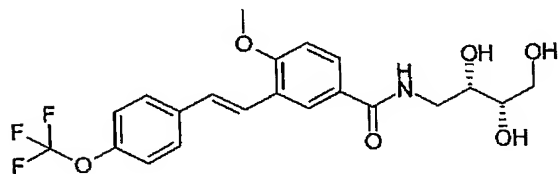
ESI (LC/MS ポジティブモード) 426 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.27 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

【実施例 2-2-32】

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-N-((2S, 3S)-2, 3, 4-トリヒドロキシアチル)ベンズアミド (化合物 2-2-32) の製造

【0691】

【化186】



【0692】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と (2S, 3S)-4-アミノ-1, 2, 3-ブタントリオール (CAS 登録番号: 168113-19-7) から合成した。

【0693】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.24-3.35 (1H, m), 3.38-3.47 (4H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.42-4.46 (2H, m), 4.54 (1H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.30-7.37 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.71 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  $2.4\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ )。

【0694】

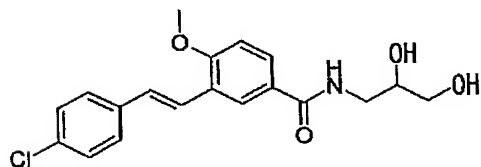
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  442 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.35 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 2)。

【実施例 2-2-33】

N-(2, 3-ジヒドロキシアチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]ベンズアミド (化合物 2-2-33) の製造

【0695】

【化187】



【0696】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-7 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]安息香酸と 3-アミノ-1, 2-プロパンジオールから合成した。

【0697】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.18-3.24 (1H, m), 3.30-3.44 (3H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.58 (1H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.83 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.41-7.45 (3H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  $2.0\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ),

8. 38 (1H, t,  $J=5.6$  Hz)。

【0698】

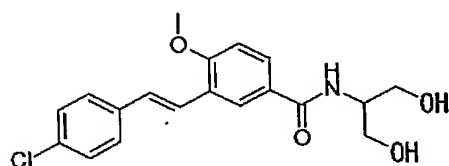
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  362, 364 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.10 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

【実施例 2-2-34】

N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]ベンズアミド (化合物 2-2-34) の製造

【0699】

【化188】



【0700】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-7 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]安息香酸と 2-アミノ-1, 3-プロパンジオールから合成した。

【0701】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.54 (4H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.92 (3H, s), 3.98 (1H, dt,  $J=8.1$  Hz, 5.9 Hz), 4.66 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J=16.6$  Hz), 7.41-7.45 (3H, m), 7.62 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.83 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.0 Hz), 7.91 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=2.0$  Hz)。

【0702】

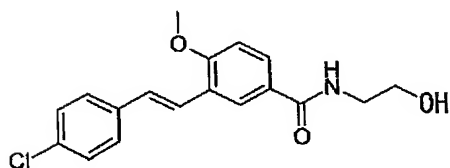
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  362, 364 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.07 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

【実施例 2-2-35】

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]ベンズアミド (化合物 2-2-35) の製造

【0703】

【化189】



【0704】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-7 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]安息香酸と 2-アミノエタールから合成した。

【0705】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.31-3.37 (2H, m), 3.53 (2H, dt,  $J=6.3$  Hz, 5.8 Hz), 3.91 (3H, s), 4.74 (1H, t,  $J=5.8$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J=16.3$  Hz), 7.41-7.45 (3H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.39 (1H, t,  $J=5.4$  Hz)。

【0706】

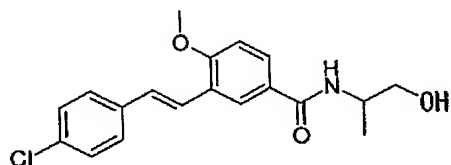
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  332, 334 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.25 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

【実施例 2-2-36】

N-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]ベンズアミド (化合物 2-2-36) の製造

【0707】

【化190】



【0708】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-7 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]安息香酸と (±)-2-アミノ-1-プロパノールから合成した。

【0709】

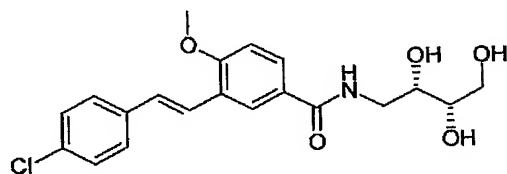
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  346, 348 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.36 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

【実施例 2-2-37】

3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-N-((2S, 3S)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチル)ベンズアミド (化合物 2-2-37) の製造

【0710】

【化191】



【0711】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-7 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]安息香酸と (2S, 3S)-4-アミノ-1, 2, 3-ブタントリオール (CAS 登録番号: 168113-19-7) から合成した。

【0712】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.24-3.29 (1H, m), 3.38-3.47 (4H, m), 3.67-3.71 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.41-4.46 (2H, m), 4.53 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J=16.6$  Hz), 7.40-7.45 (3H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.0 Hz), 8.18 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.37 (1H, t,  $J=5.6$  Hz)。

【0713】

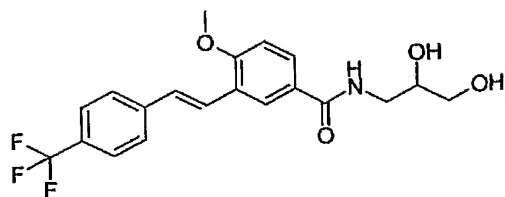
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  392, 394 ( $M+H^+$ ); 保持時間 2.11 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 2)。

【実施例 2-2-38】

N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]ベンズアミド (化合物 2-2-38) の製造

【0714】

【化192】



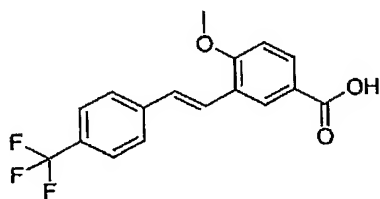
【0715】

工程A

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]安息香酸の調製

【0716】

【化193】



【0717】

実施例2-2-1工程Aに記載の方法と同様の操作にて、(4-トリフルオロメチルベンジル)ホスホン酸ジエチルと実施例1-2-1工程Cで得られた3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチルから合成される4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]安息香酸エチルより、実施例2-2-1工程Bに記載の方法と同様の操作にて合成した。

【0718】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.99 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.73 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, dd,  $J=2.3\text{ Hz}, 8.6\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ )。

【0719】

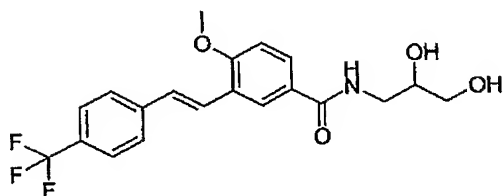
EI-MS (ポジティブモード)  $m/z$  322 ( $\text{M}^+$ )

工程B

N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]ベンズアミドの調製

【0720】

【化194】



【0721】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-38工程Aで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]安息香酸と3-アミノ-1,2-プロパンジオールから合成した。

【0722】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.43 (1H, dd,  $J=6.9\text{ Hz}$ )

, 13.9 Hz), 3.51-3.63 (3H, m), 3.80-3.89 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.10 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=16.5$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=16.5$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J=2.0$  Hz, 8.9 Hz), 8.19 (1H, d,  $J=2.0$  Hz)。

## 【0723】

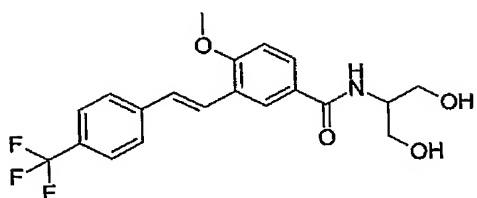
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  396 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.87 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

## 【実施例2-2-39】

N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]ベンズアミド (化合物2-2-39) の製造

## 【0724】

## 【化195】



## 【0725】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-38工程Aで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]安息香酸と2-アミノ-1,3-プロパンジオールから合成した。

## 【0726】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.75 (4H, d,  $J=5.6$  Hz), 3.93 (3H, s), 4.19 (1H, quint.,  $J=5.6$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=16.5$  Hz), 7.57-7.66 (3H, m), 7.72 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J=2.3$  Hz, 8.6 Hz), 8.21 (1H, d,  $J=2.3$  Hz)。

## 【0727】

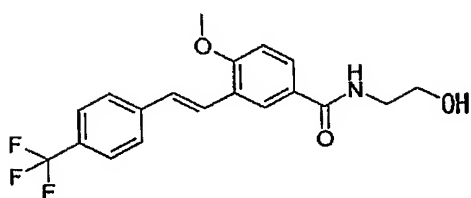
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  396 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.84 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件3)。

## 【実施例2-2-40】

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]ベンズアミド (化合物2-2-40) の製造

## 【0728】

## 【化196】



## 【0729】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-38工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]安息香酸と2-アミノエタールから合成した。

## 【0730】

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  366 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.

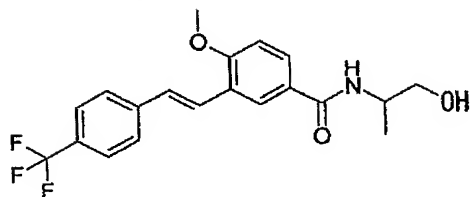
58分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

【実施例2-2-41】

N-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-41)の製造

【0731】

【化197】



【0732】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-38工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]安息香酸と(±)-2-アミノ-1-プロパノールから合成した。

【0733】

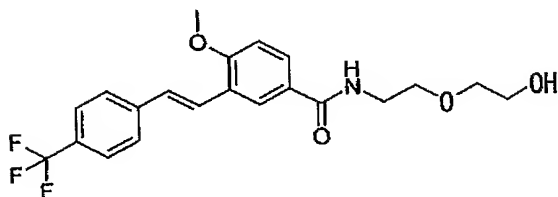
ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  380 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.73分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

【実施例2-2-42】

N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチル]-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ビニル]ベンズアミド(化合物2-2-42)の製造

【0734】

【化198】



【0735】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-38工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ビニル]安息香酸と2-(2-アミノエトキシ)エタノールから合成した。

【0736】

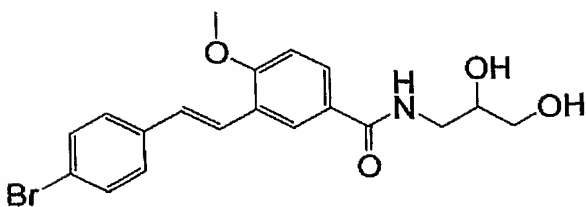
ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  410 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.59分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

【実施例2-2-43】

N-(2,3-ジヒドロキプロピル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-4-ベンズアミド(化合物2-2-43)の製造

【0737】

【化199】



【0738】

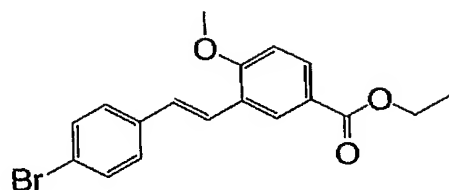


工程 A

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸エチルの調製

【0739】

【化200】



【0740】

実施例 2-2-1 工程 A に記載の方法と同様の操作で (4-ブロモベンジル) ホスホン酸ジエチルと実施例 1-2-1 工程 C で得られた 3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチルから合成した。

【0741】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.95 (3H, s), 4.38 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.41 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ ,  $2.1\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ )。

【0742】

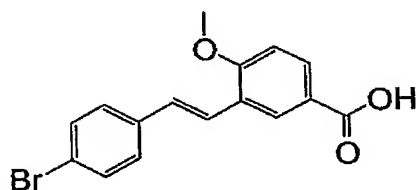
ESI (LC/MS ポジティブモード) 361, 363 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 4.1 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 2)。

工程 B

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸の調製

【0743】

【化201】



【0744】

実施例 2-2-1 工程 B に記載の方法と同様の操作で、工程 A で得られた 3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-4-メトキシ安息香酸エチルから合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3.94 (3H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=9.8$ ), 7.58 (2H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ ,  $2.0\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ) 12.75 (1H, bs)。

【0745】

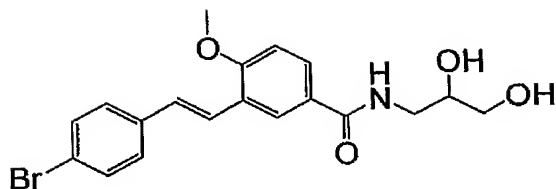
ESI (LC/MS ポジティブモード) 333, 335 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) ; 保持時間 3.1 5 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

工程 C

N-(2, 3-ジヒドロキプロピル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-4-ベンズアミドの調製

【0746】

【化202】



【0747】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-43工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]安息香酸と3-アミノ-1,2-プロパンジオールから合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.17-3.24 (1H, m), 3.35 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.38-3.44 (1H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.57 (1H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.82 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  $2.0\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ )。

【0748】

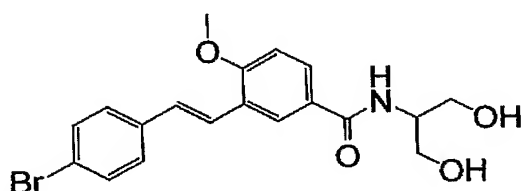
ESI (LC/MS ポジティブモード) 406, 408 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.17分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

【実施例2-2-44】

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]-N-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチルエチル)-4-メトキシベンズアミド (化合物2-2-44) の製造

【0749】

【化203】



【0750】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-43工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]安息香酸と2-アミノ-1,3-プロパンジオールから合成した。

【0751】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.54 (4H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.92 (3H, s), 3.94-4.02 (1H, m), 4.66 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  $2.1\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ )。

【0752】

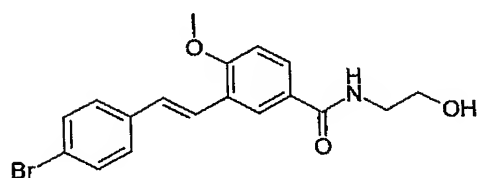
ESI (LC/MS ポジティブモード) 406, 408 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.14分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

【実施例2-2-45】

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)-ビニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシベンズアミド(化合物2-2-45)の製造

【0753】

【化204】



【0754】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-43工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]安息香酸と2-アミノエタールから合成した。

【0755】

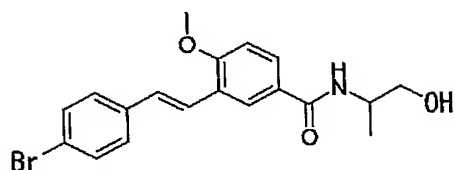
ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  376, 378 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.52分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[実施例2-2-46]

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)-ビニル]-N-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-4-メトキシベンズアミド(化合物2-2-46)の製造

【0756】

【化205】



【0757】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-38工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]安息香酸と(±)-2-アミノ-1-プロパノールから合成した。

【0758】

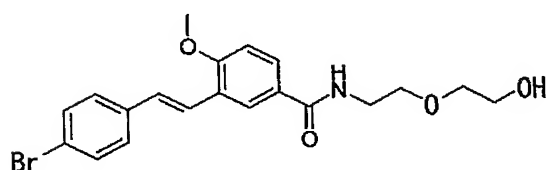
ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  390, 392 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.70分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[実施例2-2-47]

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)-ビニル]-N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチル]-4-メトキシベンズアミド(化合物2-2-47)の製造

【0759】

【化206】



【0760】

実施例1-2-2工程Cに記載の方法と同様の操作で、実施例2-2-38工程Bで得られた4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)ビニル]安息香酸と2-(2-アミノエトキシ)エタノールから合成した。

【0761】

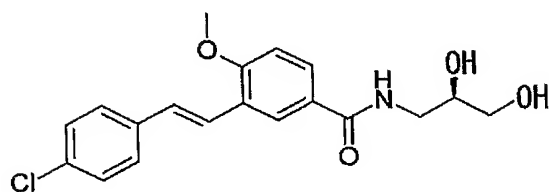
ESI(LC/MSポジティブモード)  $m/z$  420, 422 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.53分(高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[実施例 2-2-48]

N-[(R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]ベンズアミド(化合物 2-2-48)の製造

【0762】

【化207】



【0763】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-7 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]安息香酸と (R)-(+)-3-アミノ-1,2-プロパンジオール(和光純薬社製)から合成した。

【0764】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.18-3.24 (1H, m), 3.30-3.44 (3H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.58 (1H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.83 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.41-7.45 (3H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  $2.0\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ )。

【0765】

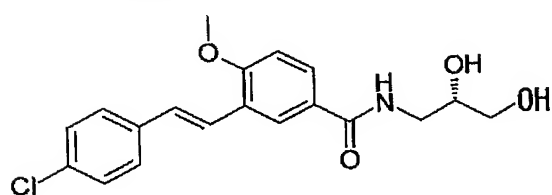
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  362, 364 ( $M+H^+$ ); 保持時間 3.10 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

[実施例 2-2-49]

N-[(S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]ベンズアミド(化合物 2-2-49)の製造

【0766】

【化208】



【0767】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-7 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル]安息香酸と (S)-(-)-3-アミノ-1,2-プロパンジオール(和光純薬社製)から合成した。

【0768】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.18-3.24 (1H, m), 3.30-3.44 (3H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.58 (1H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.83 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.41-7.45 (3H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  $2.0\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ )。

【0769】

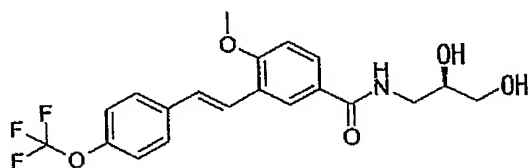
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  362, 364 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.10 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

【実施例 2-2-50】

(R)-N-(2,3-ジヒドロキシープロピル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド (化合物 2-2-50) の製造

【0770】

【化209】



【0771】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と (R)-3-アミノ-1,2-プロパンジオール (和光純薬社製) から合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.20-3.30 (1H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.61 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.85 (1H, d,  $J=4.6$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.30-7.50 (4H, m), 7.72 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J=8.5$  Hz, 2.0 Hz), 8.21 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.41 (1H, bs)。

【0772】

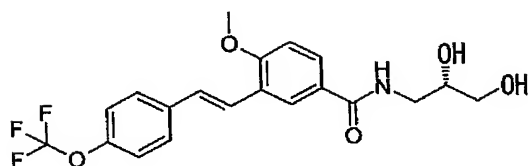
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  412 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.33 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

【実施例 2-2-51】

(S)-N-(2,3-ジヒドロキシープロピル)-4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド (化合物 2-2-51) の製造

【0773】

【化210】



【0774】

実施例 1-2-2 工程 C に記載の方法と同様の操作で、実施例 2-2-1 工程 B で得られた 4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ビニル]安息香酸と (S)-3-アミノ-1,2-プロパンジオール (和光純薬社製) から合成した。

【0775】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.20-3.30 (1H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.61 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.85 (1H, d,  $J=4.6$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.30-7.50 (4H, m), 7.72 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J=8.5$  Hz, 2.0 Hz)

, 8.21 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.41 (1H, bs)。

【0776】

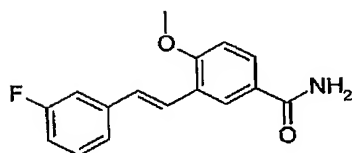
E SI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  412 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.33 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[実施例 2-3-1]

3-[ (E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド  
の製造

【0777】

【化211】



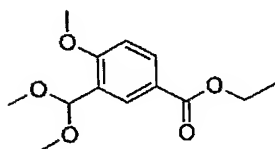
【0778】

工程 A

3-ジメトキシメチル-4-メトキシ安息香酸エチルの調製

【0779】

【化212】



【0780】

実施例 1-2-1 工程 C で得られた 3-ホルミル-4-メトキシ安息香酸エチル 500 mg をメタノール 10 mL に溶解し、オルトギ酸トリメチル 263  $\mu$ L 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 41 mg を加えた後、2 時間加熱還流を行った。冷却後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 mL を加え、得られた混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、精製水、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣を減圧下乾燥し、3-ジメトキシメチル-4-メトキシ安息香酸エチル 596 mg (97%) を得た。

【0781】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.37 (6H, s), 3.91 (3H, s), 4.36 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 5.67 (1H, s), 6.93 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.04 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 2.3 Hz), 8.21 (1H, d,  $J=2.3$  Hz)。

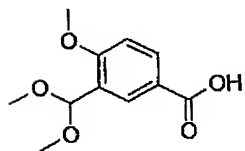
【0782】

工程 B

3-ジメトキシメチル-4-メトキシ安息香酸の調製

【0783】

【化213】



【0784】

工程 A で得られた 3-ジメトキシメチル-4-メトキシ安息香酸エチル 3.67 g をメタノール 20 mL に溶解し、この溶液に 20% 水酸化カリウム水溶液 12 mL を加え、5

0℃で3時間撹拌した。反応液を0℃に冷却し、1M塩酸をpH7付近になるまで少しずつ加えた後、この混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、精製水、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた固体を減圧下乾燥し、3-ジメトキシメチル-4-メトキシ安息香酸1.82g(55%)を得た。

## 【0785】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.36 (6H, s), 3.94 (3H, s), 5.68 (1H, s), 6.96 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 2.0 Hz), 8.29 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ )。

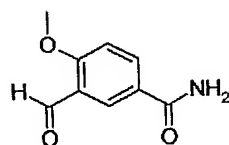
## 【0786】

工程C

3-ホルミル-4-メトキシベンズアミドの調製

## 【0787】

## 【化214】



## 【0788】

工程Bで得られた3-ジメトキシメチル-4-メトキシ安息香酸1.81g、塩化アンモニウム0.65g、ベンゾトリアゾール-1-オール-水和物1.48g、及び(3-ジメチルアミノプロピル)エチルカルボジイミド塩酸塩1.85gをN,N-ジメチルホルムアミド50mLに溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン4.20mLを加えた。この溶液を室温で13時間撹拌した後、1M塩酸をpH2付近になるまで少しずつ加えた。この混合物を酢酸エチルで2回抽出し、併せた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をエタノールで洗浄後、減圧下乾燥し、3-ホルミル-4-メトキシベンズアミド1.03g(71%)を得た。

## 【0789】

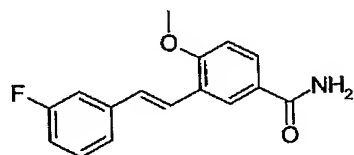
$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.02 (3H, s), 7.11 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.18-8.24 (2H, m), 10.48 (1H, s)。

工程D

3-[ (E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの調製

## 【0790】

## 【化215】



## 【0791】

ポリマー担持トリフェニルホスフィン1.0g (Fluka社製、CAS番号39319-11-4)、3-フルオロベンジルブロミド1.1gにN,N-ジメチルホルムアミド5mLを加え、80℃で10時間撹拌した。反応物をろ過後、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、メタノールで洗浄し、残渣を減圧下乾燥して、ポリマー担持(3-フルオロベンジル)トリフェニルホスホニウムブロミドを調製した。このうち111mgを工程Bで得られた3-ホルミル-4-メトキシベンズアミド20mgのメタノール溶液(2mL)に加えた。28%ナトリウムメトキシド62μLを加えた後、封管して70℃で4時間撹拌した。反応混合物を薄層クロマトグラフィーで精製し、3-[ (E)-

2-[(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド 4 mg (13%) を得た。

【0792】

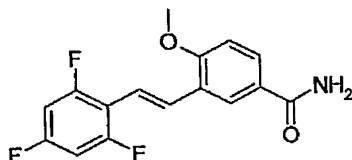
E SI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  272 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.29 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

[実施例 2-3-2]

4-メトキシ-3-[(E)-2-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-ビニル]ベンズアミドの製造

【0793】

【化 216】



【0794】

実施例 2-3-1 工程 D と同様の操作で 2,4,6-トリフルオロベンジルブロミドから合成した。

E SI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  308 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.33 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

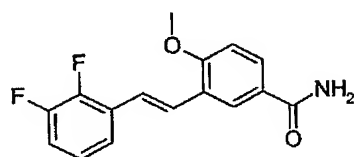
【0795】

[実施例 2-3-3]

3-[(E)-2-(2,3-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの製造

【0796】

【化 217】



【0797】

実施例 2-3-1 工程 D と同様の操作で 2,3-ジフルオロベンジルブロミドから合成した。

E SI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  290 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.28 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

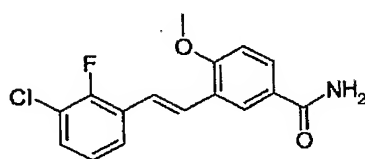
【0798】

[実施例 2-3-4]

3-[(E)-2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの製造

【0799】

【化 218】



【0800】

実施例 2-3-1 工程 D と同様の操作で 3-クロロ-2-フルオロベンジルブロミドから合成した。



ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  306、308 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.46分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

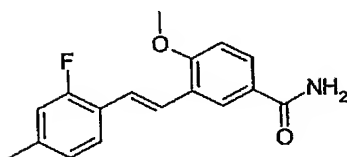
【0801】

[実施例2-3-5]

3-[(E)-2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの製造

【0802】

【化219】



【0803】

実施例2-3-1工程Dと同様の操作で2-フルオロ-4-メチルベンジルブロミドから合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  286 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.41分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

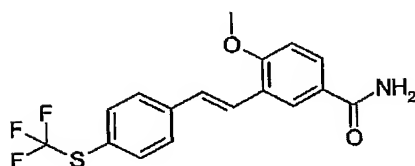
【0804】

[実施例2-3-6]

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルスルファニル)-フェニル]-ビニル]-ベンズアミドの製造

【0805】

【化220】



【0806】

4-(トリフルオロメチルチオ)ベンジルブロミド50.4mgおよび亜リン酸トリエチル32 $\mu$ Lの混合物を160℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、3-ホルミル-4-メトキシベンズアミド20mg、1, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン26mgおよびTHF1mLを加え、室温で24時間、70℃で6時間攪拌した。ここへさらに3-ホルミル-4-メトキシベンズアミド20mgを加え、70℃で24時間攪拌した。この混合物を室温に冷却した後、メタノールで希釈し、SCX固層抽出カラム (Varian社製、1g)に通した。溶離液を濃縮して希生成物93mgを得た。このうち46mgをWaters社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス (micromass社製ZMD)を用いて精製し、得られた固体を減圧下乾燥して4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルスルファニル)-フェニル]-ビニル]-ベンズアミド3.5mg (6%)を得た。

【0807】

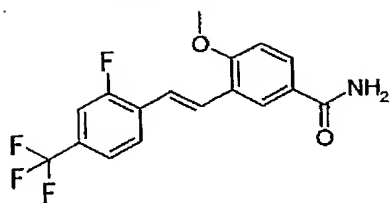
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  354 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.77分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

[実施例2-3-7]

3-[(E)-2-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチル)-フェニル]-ベンズアミドの製造

【0808】

## 【化 2 2 1】



## 【0809】

実施例 2-3-6 に記載の製造方法と同様の操作で 2-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジルブロミドと 3-ホルミル-4-メトキシベンズアミドから合成した。

E S I (L C / M S ポジティブモード)  $m/z$  340 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.25 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 3)。

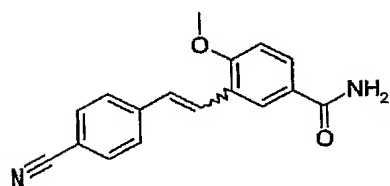
## 【0810】

[実施例 2-3-8]

3-[2-(4-シアノフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの製造

## 【0811】

## 【化 2 2 2】



## 【0812】

実施例 2-3-6 に記載の製造方法と同様の操作で 4-シアノベンジルブロミドと 3-ホルミル-4-メトキシベンズアミドから合成した。

E S I (L C / M S ポジティブモード)  $m/z$  279 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 Z 体 2.86 分、E 体 2.98 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

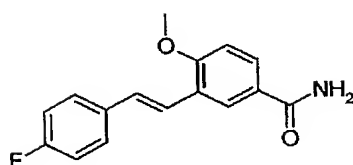
## 【0813】

[実施例 2-4-1]

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの製造

## 【0814】

## 【化 2 2 3】



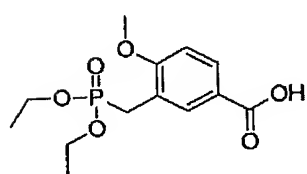
## 【0815】

## 工程 A

3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシ安息香酸の調製

## 【0816】

## 【化 2 2 4】



## 【0817】

実施例 1-2-1 工程 A で得られた 3-クロロメチル-4-メトキシ安息香酸エチル 10.00 g を重リン酸トリエチル 8.25 mL に溶解し、160℃で 24 時間攪拌した。冷却後、メタノール 200 mL に溶解し、この溶液に 20% 水酸化カリウム水溶液 36 mL を加え、60℃で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を精製水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。1 M 塩酸を加えながら水層を pH 2 付近にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた固体を、減圧下乾燥し、3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシ安息香酸 12.78 g (98%) を得た。

#### 【0818】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.16 (6H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.22 (2H, d,  $J=21.4$  Hz), 3.87 (3H, s), 3.94 (4H, quintet,  $J=7.3$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.82-7.87 (2H, m), 12.62 (1H, bs)。

#### 【0819】

##### 工程 B

ポリマー担持 3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシベンズアミドの調製

Rink レジン (Advanced Chemtech 社製、0.8 mmol/g) 8.06 g にピペリジンと N,N-ジメチルホルムアミドの混合溶媒 (1:4) 50 mL を加え、室温で 3 時間激しく振とうした。反応物をろ過後、残ったレジンをジクロロメタン、メタノールで洗浄し、減圧下乾燥した (Kaiser テストの結果: 陽性)。このレジジンに N-メチル-2-ピロリジノン 50 mL、工程 A で得られた 3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシ安息香酸 5.85 g、ベンゾトリアゾール-1-オール一水和物 4.94 g、及び N,N-ジイソプロピルカルボジイミド塩酸塩 4.99 mL を加え室温で 15 時間攪拌した。反応物をろ過後、ジクロロメタン、メタノールで洗浄し、残渣を減圧下乾燥して、ポリマー担持 3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシベンズアミドを調製した。

#### 【0820】

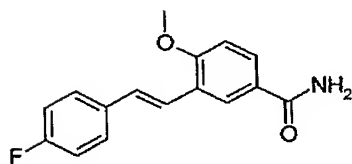
Kaiser テストの結果: 陰性。

##### 工程 C

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの調製

#### 【0821】

##### 【化 225】



#### 【0822】

工程 B で得られたレジン 100 mg を反応容器に移し、4-フルオロベンズアルデヒド 54  $\mu$ L、1, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン 70 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 1.5 mL を加えて、80℃で 13 時間攪拌した。反応物をろ過後、メタノール、ジクロロメタンで洗浄し、残ったレジジンに 20% トリフロロ酢酸ジクロロメタン溶液 2 mL を加え、30 秒間激しく振とうした。反応物をろ過後、ジクロロメタンで洗浄し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残留物を Waters 社製 996-600 E 勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス (micromass 社製 ZMD) を用いて精製し、得られた固体を減圧下乾燥し、3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド 6 mg を得

た。

【0823】

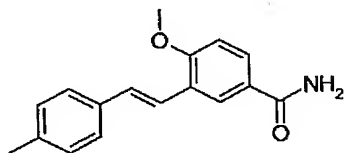
E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  272 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.39分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

[実施例 2-4-2]

4-メトキシ-3-((E)-2-p-トルイル-ビニル)-ベンズアミドの製造

【0824】

【化226】



【0825】

実施例 2-4-1 工程 C と同様の操作で 4-メチルベンズアルデヒドから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  268 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.59分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

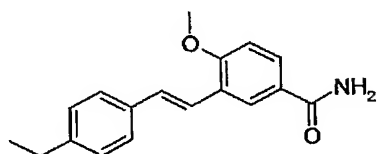
【0826】

[実施例 2-4-3]

3-[ (E)-2-(4-エチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの製造

【0827】

【化227】



【0828】

実施例 2-4-1 工程 C と同様の操作で 4-エチルベンズアルデヒドから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  282 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.88分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

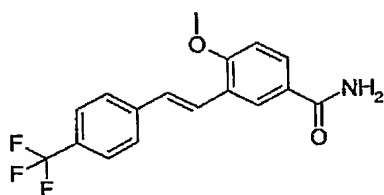
【0829】

[実施例 2-4-4]

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-ビニル]-ベンズアミドの製造

【0830】

【化228】



【0831】

実施例 2-4-1 工程 C と同様の操作で 4-トリフルオロメチルベンズアルデヒドから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  322 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.86分 (高速液体クロマトグラフィーの条件2)。

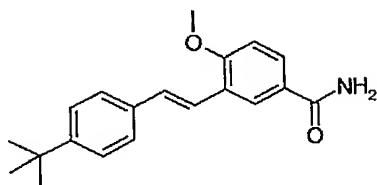
【0832】

[実施例 2-4-5]

3-[(E)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシベン  
ズアミドの製造

【0833】

【化229】



【0834】

実施例 2-4-1 工程 C と同様の操作で 4-(tert-ブチル)ベンズアルデヒドか  
ら合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  310 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3  
. 26 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 2)。

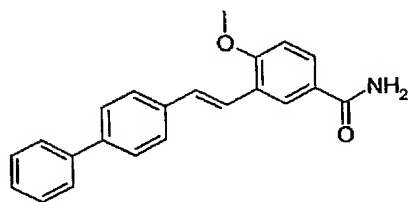
【0835】

[実施例 2-4-6]

3-((E)-2-ビフェニル-4-イル-ビニル)-4-メトキシベンズアミドの製  
造

【0836】

【化230】



【0837】

実施例 2-4-1 工程 C と同様の操作でビフェニル-4-カルバルデヒドから合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  330 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3  
. 13 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 2)。

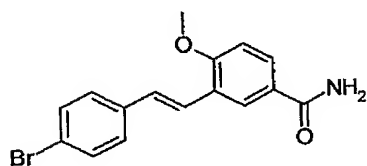
【0838】

[実施例 2-4-7]

3-[(E)-2-(4-ブロモフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの  
製造

【0839】

【化231】



【0840】

実施例 2-4-1 工程 C と同様の操作で 4-ブロモベンズアルデヒドから合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  332、334 ( $M+H^+$ ) ; 保持時  
間 2.79 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 2)。

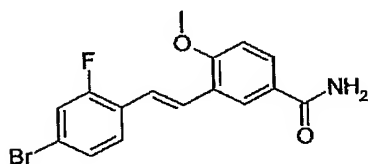
【0841】

[実施例 2-4-8]

3-[(E)-2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ  
ベンズアミドの製造

【0842】

【化232】



【0843】

実施例 2-4-1 工程 C と同様の操作で 4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒドから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  350, 352 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.56 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

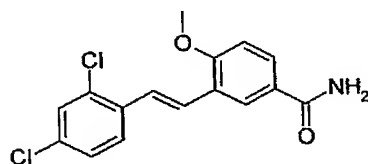
【0844】

[実施例 2-4-9]

3-[(E)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミドの製造

【0845】

【化233】



【0846】

実施例 2-4-1 工程 C と同様の操作で 2,4-ジクロロベンズアルデヒドから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  322, 324 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.59 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

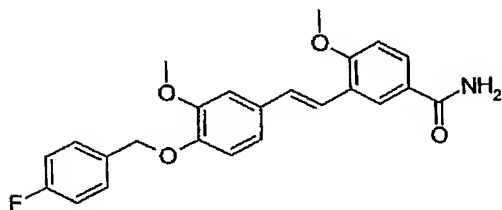
【0847】

[実施例 2-4-10]

3-{(E)-2-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]-ビニル}-4-メトキシベンズアミドの製造

【0848】

【化234】



【0849】

実施例 2-4-1 工程 C と同様の操作で 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-メトキシベンズアルデヒドから合成した。

E S I (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  408 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.54 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

【0850】

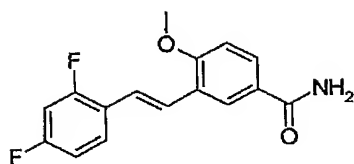
[実施例 2-4-11]

3-[(E)-2-(2,4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシベンズアミド

## ミドの製造

【0851】

【化235】



【0852】

実施例 2-4-1 工程 C と同様の操作で 2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドから合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  290 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.27 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

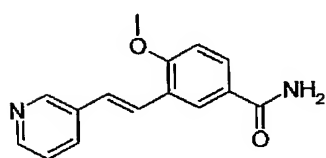
【0853】

[実施例 2-4-1 2]

4-メトキシ-3-((E)-2-ピリジン-3-イル-ビニル)ベンズアミドの製造

【0854】

【化236】



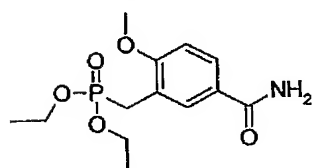
【0855】

## 工程 A

3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシベンズアミドの調製

【0856】

【化237】



【0857】

実施例 2-4-1 工程 A で得られた 3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシ安息香酸 3.00 g、塩化アンモニウム 1.06 g、ベンゾトリアゾール-1-オール-水和物 2.28 g、及び (3-ジメチルアミノプロピル) エチルカルボジイミド塩酸塩 2.85 g を N, N-ジメチルホルムアミド 90 mL に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 5.18 mL を加えた。この溶液を室温で 12 時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシベンズアミド 2.78 g (92%) を得た。

【0858】

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.16 (6H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.18 (2H, d,  $J=21.5$  Hz), 3.85 (3H, s), 3.93 (4H, quintet,  $J=6.9$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.19 (1H, bs), 7.78-7.85 (3H, m)。

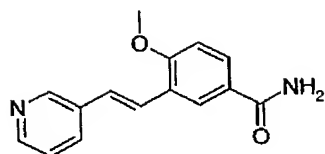
【0859】

## 工程 B

4-メトキシ-3-((E)-2-ピリジン-3-イル-ビニル)ベンズアミドの調製

【0860】

## 【化238】



## 【0861】

工程Aで得られた3-(ジエトキシホスホニルメチル)-4-メトキシベンズアミド30mg、ピリジン-3-カルバルデヒド28 $\mu$ L、1, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン40mg、N,N-ジメチルホルムアミド1.0mLを加えて、80℃で12時間攪拌した。反応物をろ過後、ろ液をWater社製996-600E勾配高速液体クロマトグラフィーを備えたマイクロマス(micromass社製ZMD)を用いて精製し、得られた固体は、減圧下乾燥し、4-メトキシ-3-(E)-2-ピリジン-3-イル-ビニル)ベンズアミド6mg(24%)を得た。

## 【0862】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.93 (3H, s), 7.12 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, bs), 7.33 (1H, d,  $J=17.0\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 4.4Hz), 7.52 (1H, d,  $J=17.0\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 7.94 (1H, bs), 8.03-8.06 (1H, m), 8.23 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.47 (1H, dd, 4.4Hz, 1.6Hz), 8.75 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )。

## 【0863】

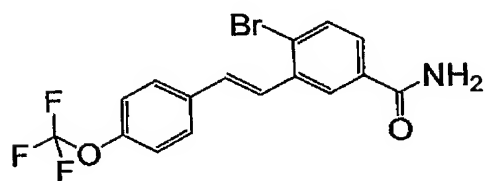
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  255 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 1.78分 (高速液体クロマトグラフィーの条件1)。

## 【実施例2-5-1】

4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド (化合物2-5-1) の製造

## 【0864】

## 【化239】



## 【0865】

(4-トリフルオロメトキシベンジル)ホスホン酸ジエチル7.8gをDMF100mLに溶解させ、これに4-ブロモ-3-ホルミルベンズニトリル5.0gを加え、-25℃まで冷却した。これにカリウム-tert-ブトキシド6.4gを加えて-25℃で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水100mL、水100mLを加え、酢酸エチル(100mL)で3回抽出した。各有機層をあわせた後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー100gに供し、溶出液(酢酸エチル及びn-ヘキサン1対10)にて4-ブロモ-3-[2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズニトリルの粗精製物3.9gを得た。

## 【0866】

このものを四塩化炭素100mLに溶解し、ヨウ素0.4gを加え、500Wハロゲンランプにて照射下、室温にて15.5時間攪拌した。反応液に亜ジチオン酸ナトリウム2



7 g を水 157 mL に溶解させた溶液を加え洗浄し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別後、ろ液を減圧下濃縮し、黄色結晶 3.8 g を得た。

## 【0867】

このものをジメチルスルホキシド 35 mL に溶解し、炭酸カリウム 2.8 g を 30% 過酸化水素水 5.2 mL に溶解させた溶液を 0℃ にてゆっくり加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応懸濁液に水を加え、生成した沈殿物をろ過し、水にて洗浄、減圧下乾燥し 4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド粗結晶を得た。得られた粗結晶をメタノールにて再結晶し、4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド 1.1 g を得た。

## 【0868】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J=8.3$  Hz, 2.4 Hz), 7.48 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=16.1$  Hz)。

## 【0869】

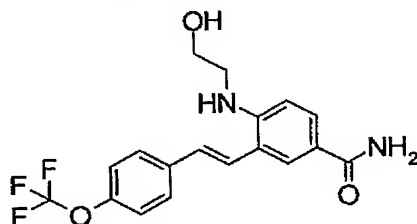
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  386, 388 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.20 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 2)

## 【実施例 2-5-2】

4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド (化合物 2-5-2) の製造

## 【0870】

## 【化 240】



## 【0871】

実施例 2-5-1 で得られた 4-ブロモ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド 50.2 mg、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) 2.8 mg、エタノールアミン 10  $\mu\text{L}$ 、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル 2.6 mg の入った容器をアルゴンにて置換し、これにリチウムビス (トリメチルシリル) アミド 1.0 M テトラヒドロフラン溶液 1 mL 加え、65℃ にて 3.5 時間攪拌した。その後更にトリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) 2.0 mg、エタノールアミン 10  $\mu\text{L}$  を加え、容器をアルゴンにて置換し、65℃ にて 13.5 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、1 N 塩酸を 2 mL 加え中和し、水層を酢酸エチルで 4 回抽出した。各有機層を合わせた後、有機層をプレセップ脱水 (和光純薬工業社製) にてろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー 11 g に供し、溶出液 (ジクロロメタン及びメタノール 15 対 1) にて 4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド 5.6 mg を得た。

## 【0872】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.91 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz, 2.4 Hz), 7.60 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=8.8$  Hz)。

8 Hz), 7.02 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 3.69 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.30 (2H, t,  $J=5.9$  Hz)。

## 【0873】

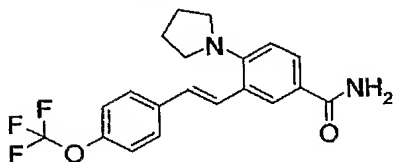
ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  367 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 2.96 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

## 【実施例 2-5-3】

4-ピロリジン-1-イル-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミド (化合物 2-5-3) の製造

## 【0874】

## 【化 241】



## 【0875】

実施例 2-5-2 と同様な操作で 4-ブromo-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビニル]-ベンズアミドとピロリジンから合成した。

ESI (LC/MS ポジティブモード)  $m/z$  407 ( $M+H^+$ ) ; 保持時間 3.09 分 (高速液体クロマトグラフィーの条件 1)。

## 【0876】

## 【実施例 B-1】

## 細胞増殖阻害試験

被験化合物は DMSO にて系列希釈後、 $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$  不含りん酸緩衝生理食塩水で 50 倍希釈し、その 10  $\mu$ l を 96 穴プレートに分注した。ヒトさい帯静脈血管内皮細胞 (Human umbilical vein endothelial cell; HUVEC、Clonetics 社より購入) は、PRMI1640 培地に 10% 牛胎児血清、30  $\mu$ g/mL 血管内皮細胞成長培養助剤、50  $\mu$ g/mL ヘパリンの添加培地にて、ヒト肺癌細胞株 Calu-6 は、MEM 培地に 10% 牛胎児血清、0.1 mM 非必須アミノ酸、1 mM ビルビン酸ナトリウムの添加培地にて、それぞれ細胞懸濁液を調製した。1 ウェルあたり 3000 個の細胞数となるように各細胞懸濁液の 190  $\mu$ L を被験化合物添加済みプレートに分注し、37°C、5% 炭酸ガスインキュベーターにて培養した。72 時間後、20  $\mu$ L の WST-1 (Roche Diagnostics 社製) を各ウェルに添加し、2 時間培養後、450 nm の吸光度 (対象波長: 650 nm) を測定した。被験化合物無添加の対照に対し、被験化合物添加時の阻害率より、被験化合物の 50% 増殖阻害濃度 ( $IC_{50}$  値) を算出した。

## 【0877】

本発明の化合物群の代表例に関して、HUVEC、および Calu-6 の  $IC_{50}$  値を表 1 に示す。

## 【0878】

【表 1-1】

表 1. 50%増殖阻害濃度 (IC<sub>50</sub>値) /  $\mu$ M

化合物	HUVEC	Calu-6
1-1-1	2.27	>100
1-2-1	2.40	>100
1-3-1	0.19	>50
1-3-2	0.15	>50
1-3-5	0.14	>50
1-3-6	0.24	>50
1-3-7	0.28	>50
1-3-8	0.35	>50
1-3-10	0.76	>50
1-3-12	2.54	>50
1-3-16	4.60	>50
1-3-17	1.20	>25
1-3-18	1.25	>50
1-3-21	5.10	>50
1-3-23	2.85	>50
1-3-24	5.19	>50
1-3-39	2.36	>25
1-3-41	0.04	>50
1-3-45	0.05	>50

【0879】

【表 1-2】

化合物	HUVEC	Calu-6
2-1-1	0.17	>100
2-2-1	3.35	>50
2-2-2	2.27	>50
2-2-9	1.41	>25

## 【0880】

表 1 に記載したように、本発明に関する化合物群は、ヒト肺癌細胞株 Calu-6 と比べ、ヒトさい帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) に対し、より強い細胞増殖阻害活性を有する。

## 【実施例 B-2】

管腔形成阻害試験

血管新生測定キット (KURABO 製) に終濃度  $20\mu\text{M}$  で被験化合物を添加し、 $37^{\circ}\text{C}$ 、5% 炭酸ガスインキュベーターにて培養した。11 日間の培養後、管腔染色キット CD31 染色用 (KURABO 製) を用いて形成された管腔を染色した。顕微鏡下、各ウェルの染色像を撮影、画像ファイルとして保存し、KURABO の血管新生定量ソフトを用い管腔形成面積を測定した。対照を 100% とし、被験化合物添加ウェルの阻害率%を算出した。

## 【0881】

本発明の化合物群の代表例に関して、HUVEC の管腔形成阻害活性を表 2 に示す。

## 【0882】

【表 2】

表2. 管腔形成阻害活性

化合物	管腔形成阻害率(%)
1-1-1	43
1-2-1	68
1-3-5	91
1-3-6	46
1-3-7	67
1-3-10	46
1-3-12	27
1-3-16	80
1-3-17	80
1-3-18	29
1-3-21	71
1-3-23	27
1-3-24	28
1-3-39	20
1-3-41	82
1-3-45	31
2-1-1	93
2-2-1	60
2-2-2	77
2-2-9	79

【0883】

以上のように本発明に関する化合物群は、ヒト由来血管内皮細胞の管腔形成を阻害する

。

[実施例 B-3]

抗腫瘍試験

ヒト肺癌細胞株 Calu-6 の細胞懸濁液をハンクス液にて調製し、その  $5.0 \times 10^6$  個を雌性 B

出証特 2005-3012247

alb/cヌードマウスそ頸部皮下に移植した。腫瘍体積が $200 \sim 250 \text{ mm}^3$ に達したときより、被験化合物を1日1回、11日間、経口投与した。腫瘍体積は、 $\pi/6 \times (\text{長径} \times \text{短径} \times \text{厚さ})$ の計算式にて算出し、腫瘍増殖阻害率は、対照群の腫瘍体積変化に対する被験化合物投与群の腫瘍体積変化より算出した。

#### 【0884】

本発明の化合物群の代表例として、化合物1-1-1および化合物2-1-1の抗腫瘍試験結果を図1および図2にそれぞれ示す。図1-(A)および図2-(A)に示すように本発明に関する化合物群は抗腫瘍活性を有し、化合物1-1-1および化合物2-1-1の600 mg/kgの投与における腫瘍増殖阻害率(TGI)は、それぞれ82%および75%であった。さらに、図1-Bおよび図2-Bに示すように、被験化合物投与によるマウスの体重減少は認められず、また、その他毒性所見等も観察されなかった。

#### 【0885】

##### 【実施例B-4】

##### 腫瘍内血管数の測定

ヒト肺癌細胞株Calu-6の $5.0 \times 10^6$ 個を雌性Balb/cヌードマウスそ頸部皮下に移植し、腫瘍体積が $200 \sim 250 \text{ mm}^3$ に達した時点より、被験化合物を1日1回、11日間、経口投与した。最終投与から24時間後、マウスより癌組織を摘出し、腫瘍長径の中央部分を厚さ2~3 mmの組織片としてO.C.T. Compoundに抱埋、凍結組織標本とした。凍結切片を作成し、抗マウスCD31抗体を用いた免疫組織学的手法により、腫瘍組織中の血管を染色した。顕微鏡下、染色組織を撮影、画像ファイルとして保存し、Image Pro (Promega)にて染色された血管数の測定をした。血管密度減少率は、対照群の血管密度に対する減少率として算出した。

#### 【0886】

本発明の化合物群の代表例である化合物1-1-1および化合物2-1-1の600 mg/kg投与による腫瘍組織内血管密度の減少率を表3に示す。

#### 【0887】

##### 【表3】

表3. 腫瘍組織内血管密度減少率

化合物	腫瘍内血管密度の 減少率 (%)
1-1-1	44
2-1-1	37

#### 【0888】

以上のように本発明に関する化合物は生体内での血管新生抑制作用を有する。

#### 【図面の簡単な説明】

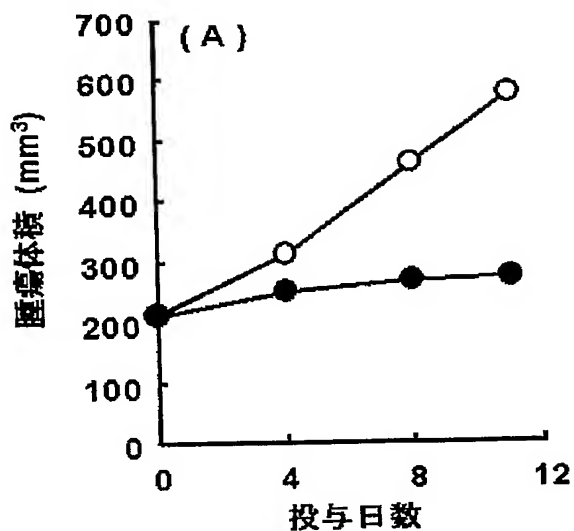
#### 【0889】

【図1】本発明の化合物1-1-1を600 mg/kgをマウスに投与した際の腫瘍体積変化(A)、および体重変化率(B)を示す、抗腫瘍試験結果の一例である。

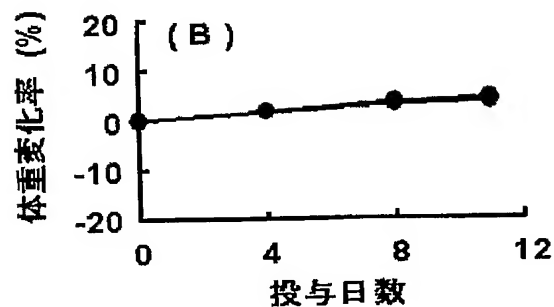
【図2】本発明の化合物2-1-1を600 mg/kgをマウスに投与した際の腫瘍体積変化(A)、および体重変化率(B)を示す、抗腫瘍試験結果の一例である。

【書類名】 図面

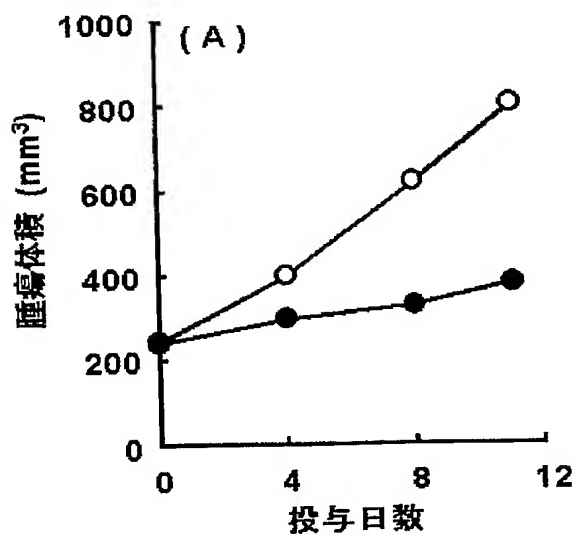
【図 1】



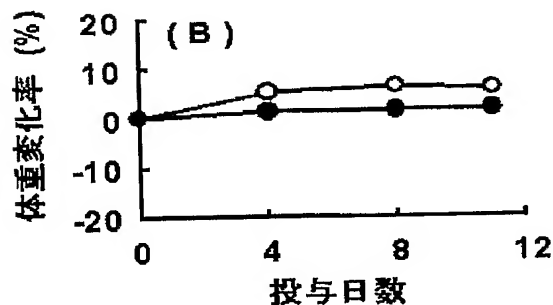
○ 対照群  
● 化合物1-1-1投与群 (600 mg/kg)



【図 2】



○ 対照群  
● 化合物2-1-1投与群 (600 mg/kg)



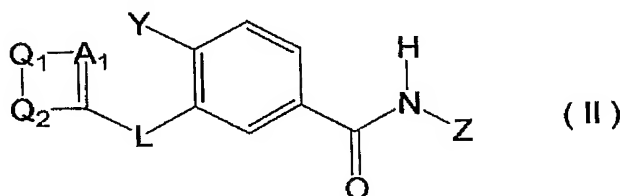
## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 高い血管新生阻害活性を有し、病的血管新生を伴う疾患、例えば癌、癌転移に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物を提供する。

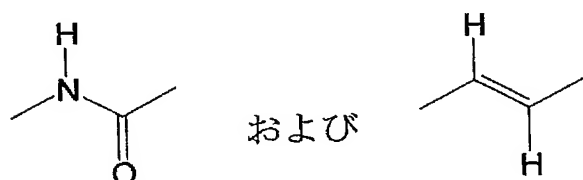
【解決手段】 本発明により、式 (I I)

## 【化 1】



〔式中、 $A_1$  は  $C-X_1$  または  $N$  であり； $Q_1$  は、 $-A_2=A_3-$ 、もしくは  $-O-$ 、 $-S-$  または  $-N(R_{10})-$  から選択されるヘテロ原子であり； $Q_2$  は、 $-A_4=A_5-$ 、もしくは  $-O-$ 、 $-S-$  または  $-N(R_{10})-$  から選択されるヘテロ原子であり；ただし、 $Q_1$  および  $Q_2$  が同時にヘテロ原子となることはなく； $A_2$  は  $C-X_2$  または  $N$  であり、 $A_3$  は  $C-X_3$  または  $N$  であり、 $A_4$  は  $C-X_4$  または  $N$  であり、 $A_5$  は  $C-X_5$  または  $N$  であり； $Y$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-9}$  シクロアルキル、 $C_{2-7}$  アルケニル、 $C_{2-7}$  アルキニル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{2-7}$  アルケニルオキシ、 $C_{2-7}$  アルキニルオキシまたは  $C_{1-6}$  アルキルチオなどであり； $Z$  は、水素原子、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-9}$  シクロアルキルまたは  $-NR_1R_2$  などであり； $L$  は式：

## 【化 2】



から選択される。〕

の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩、ならびに当該化合物を含む医薬、医薬組成物などが提供される。

【選択図】 なし



## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-292580
受付番号	50401699808
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成 16 年 10 月 8 日

## &lt; 認定情報・付加情報 &gt;

## 【特許出願人】

【識別番号】	000003311
【住所又は居所】	東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号
【氏名又は名称】	中外製薬株式会社

## 【代理人】

申請人	
【識別番号】	100089705
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町 ビル 206 区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	社本 一夫

## 【選任した代理人】

【識別番号】	100076691
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町 ビル 206 区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	増井 忠式

## 【選任した代理人】

【識別番号】	100075270
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町 ビル 206 区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	小林 泰

## 【選任した代理人】

【識別番号】	100080137
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町 ビル 206 区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	千葉 昭男

## 【選任した代理人】

【識別番号】	100096013
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町 ビル 206 区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	富田 博行

【選任した代理人】

【識別番号】 100122644

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町  
ビル 2 0 6 区 ユアサハラ法律特許事務所

【氏名又は名称】 寺地 拓己

特願 2 0 0 4 - 2 9 2 5 8 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 3 3 1 1 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 9 月 5 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号

氏 名

中外製薬株式会社